

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-222435

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月17日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/52		A 6 1 K 31/52	
31/505		31/505	
31/53		31/53	
31/54	A B B	31/54	A B B
	A D Z		A D Z
審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 36 頁) 最終頁に続く			

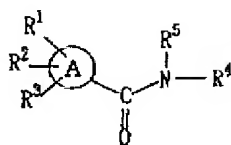
(21) 出願番号	特願平10-24671	(71) 出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22) 出願日	平成10年(1998) 2月5日	(72) 発明者	岩本 武史 徳島県小松島市旧浦町近里83-1 ケント パレス徳島南606号
		(72) 発明者	安田 恒雄 徳島県鳴門市撫養町弁財天字ハマ43
		(72) 発明者	岡村 隆志 徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚188番地 エディタウン五枚浜D-10
		(74) 代理人	弁理士 三枝 英二 (外10名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 一酸化窒素合成酵素阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 一酸化窒素合成酵素阻害剤を提供。

【解決手段】 一般式

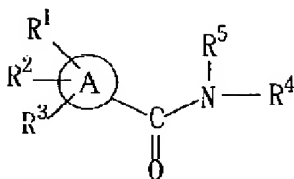


で表わされるアミド誘導体を有効成分として含有する一酸化窒素合成酵素阻害剤。上記アミド誘導体として、たとえばN-(2-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル)-2, 3, 4-トリメトキシベンズアミド、N-(2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル)-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド、N-(2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル)-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド、

【特許請求の範囲】

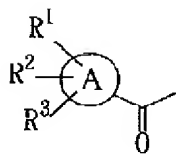
【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、Aで示される環はベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環又はフラン環であり、 R^1 、 R^2 及び R^3 はAがベンゼン環以外の場合には全て水素原子を示し、Aがベンゼン環の場合には同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、フェノキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基を示す。 R^4 は(1)置換基として低級アルキル基を有するチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル基、(2)置換基として低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニルチオフェニル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~2個を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基、(3)6位に低級アルキル基を有し更に窒素原子の一つがフェニル低級アルキル基で置換されることがあるピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル基及び(4)2位に低級アルキル基を有し更に窒素原子の一つが低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基で置換されることがあるプリン-6-イル基から選ばれる複素環基を示し、 R^5 は水素原子又は基

【化2】



〔式中、A、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上記に同じ〕を示す。〕で表されるアミド誘導体を有効成分として、その有効量を製剤担体と共に含有することを特徴とする一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項2】 請求項1に記載の一般式中、Aがベンゼン環で、 R^5 が水素原子である化合物を有効成分とする請求項1に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項3】 請求項1に記載の一般式中、 R^4 で示される複素環基が置換基として2位に低級アルキル基を有するチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル基、置換基として2位に低級アルキル基を有するピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基又は2位に低級アルキル基を有する9H-プリン-6-イル基である化合物を有効成分とする請求項2に記載の

一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項4】 請求項1に記載の一般式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 が同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基又はハロゲン原子である化合物を有効成分とする請求項3に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項5】 $N-(2-n\text{-ブチルピラゾロ}〔1, 5-a〕-1, 3, 5\text{-トリアジン-4-イル})-2, 3, 4\text{-トリメトキシベンズアミド}$ 、 $N-(2-n\text{-ブチルピラゾロ}〔1, 5-a〕-1, 3, 5\text{-トリアジン-4-イル})-2\text{-メトキシベンズアミド}$ 、 $N-(2-n\text{-ブチルピラゾロ}〔1, 5-a〕-1, 3, 5\text{-トリアジン-4-イル})-2, 4\text{-ジクロロベンズアミド}$ 、 $N-(2-n\text{-ブチル-9H-プリン-6-イル})-3, 4, 5\text{-トリメトキシベンズアミド}$ 、 $N-(2-n\text{-ブチルチエノ}〔3, 2-d〕\text{ピリミジン-4-イル})-3, 4, 5\text{-トリメトキシベンズアミド}$ 、 $N-(2-n\text{-ブチルチエノ}〔3, 2-d〕\text{ピリミジン-4-イル})-2\text{-クロロベンズアミド}$ 、 $N-(2-n\text{-ブチルチエノ}〔3, 2-d〕\text{ピリミジン-4-イル})-2, 4\text{-ジクロロベンズアミド}$ 及び $N-(2-n\text{-ブチルチエノ}〔3, 2-d〕\text{ピリミジン-4-イル})-3\text{-メトキシベンズアミド}$ から選ばれる少なくとも1種の化合物を有効成分とする請求項4に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項6】 有効成分が $N-(2-n\text{-ブチルチエノ}〔3, 2-d〕\text{ピリミジン-4-イル})-3, 4, 5\text{-トリメトキシベンズアミド}$ である請求項5に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項7】 誘導型一酸化窒素合成酵素を選択的に阻害する請求項1~6のいずれかに記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項8】 請求項1に記載のアミド誘導体の有効量を、製剤担体と共に含有することを特徴とする敗血症予防及び治療剤。

【請求項9】 請求項1に記載のアミド誘導体の有効量を、製剤担体と共に含有することを特徴とするエンドトキシンショック改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規な一酸化窒素合成酵素阻害剤、より詳しくは誘導型一酸化窒素合成酵素の誘導を阻害する薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】1980年代前半に、生体内における窒素酸化物の研究過程で、一酸化窒素（以下「NO」という）が生体内で産生していることが初めて見出された。その発見をきっかけに、NOは多くの研究者の注目を集め、1987年には、NOが血管内皮由来弛緩因子の本体であるとの報告がなされた。そして、現在では、循環、免疫、神経系等の広い分野で、NOの生理機能や病

態との関連が明らかにされている。

【0003】そのうちの一つは、体内で常時産生されているNOが循環動態の恒常性を維持する重要な役割を担うという事実である。また、敗血症においては、エンドトキシンにより活性化されたサイトカインの働きにより、大量のNOが産生され、これが内皮細胞障害、心筋収縮力低下等のエンドトキシンショック状態を引き起こすといわれている。

【0004】NOは、NO合成酵素（以下「NOS」という）によってL-アルギニンから産生される。該酵素は、病態時のNO産生に係わる誘導型NOS（以下「iNOS」という）と、常時発現している構成型NOS（以下「cNOS」という）とに大別できる。

【0005】上記したように、NOは敗血症等の種々の疾患に関与しているので、そのメカニズムの解明、惹いてはそれら疾患に対する治療薬への応用等を目的として、NOS阻害剤の研究が進められている。該阻害剤の代表例としては、N-ω-ニトロ-L-アルギニン等のアルギニン類縁体が挙げられる。

【0006】しかしながら、上記代表例を含む従来公知のNOS阻害剤の殆どは、iNOSだけでなく、cNOSをも阻害してしまう。従って、之等の治療薬としての利用によれば、恒常的な循環動態の調節までもが抑制されてしまい、血圧上昇、臓器血流減少等の副作用を回避することはできない。更に、之等の利用時には、中枢神経系への悪影響やインポテンツ等の問題も懸念される。

【0007】以上のように、従来知られているNOS阻害剤は、医薬品として評価できるものではなく、之等に代わって、iNOSを選択的に阻害できる新しいNOS阻害剤の提供が当業界で要望されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、当業界で要望されているiNOSのみを選択的に阻害できる物質及びこれを利用したNOS阻害剤を提供することにある。

【0009】本発明者らの研究グループは、かねてより医薬製剤有効成分化合物の開発を目的として、種々の化合物の合成及びそれらの有する薬理作用の研究、解明等を行ってきた。その過程で、先に、強力な鎮痛作用を有する一連のアミド誘導体の合成に成功し、この化合物に係わる発明を特許出願した〔WO97/46560号公報参照〕。

【0010】引き続き研究において、本発明者らは、上記一連の化合物を含むある種の化合物が、先に見出された鎮痛作用とは別個に、しかも該作用とは無関係に、iNOSの誘導阻害作用を有するという新事実を見出した。本発明は該発見に基づいて完成されたものである。

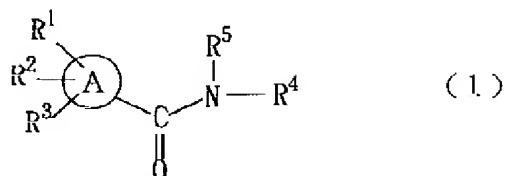
【0011】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明によれば、下記一般式（1）で表わされるアミド誘導体を有効成分

として、製剤担体と共に、含有するNOS阻害剤が提供される。

【0012】

【化3】

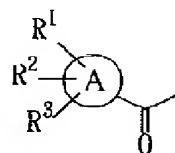


【0013】〔式中、Aで示される環はベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環又はフラン環であり、R¹、R²及びR³はAがベンゼン環以外の場合には全て水素原子を示し、Aがベンゼン環の場合には同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、フェノキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基を示す。R⁴は(1) 置換基として低級アルキル基を有するチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル基、(2) 置換基として低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニルチオフェニル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1〜2個を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基、(3) 6位に低級アルキル基を有し更に窒素原子の一つがフェニル低級アルキル基で置換されることのあるピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル基及び(4) 2位に低級アルキル基を有し更に窒素原子の一つが低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基で置換されることのあるプリン-6-イル基から選ばれる複素環基を示し、R⁵は水素原子又は基

〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル基、(2) 置換基として低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニルチオフェニル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1〜2個を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基、(3) 6位に低級アルキル基を有し更に窒素原子の一つがフェニル低級アルキル基で置換されることのあるピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル基及び(4) 2位に低級アルキル基を有し更に窒素原子の一つが低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基で置換されることのあるプリン-6-イル基から選ばれる複素環基を示し、R⁵は水素原子又は基

【0014】

【化4】



【0015】（式中、A、R¹、R²及びR³は上記に同じ）を示す。〕

上記一般式（1）で表わされる誘導体は、NOS阻害作用、殊にiNOSを選択的に阻害する作用を有しており、従って、血圧上昇、臓器血流減少、中枢神経系への悪影響等の副作用を殆ど示さない点において特徴づけられる。

【0016】本発明NOS阻害剤の有効成分を表わす上記一般式（1）中の各基としては、例えば次の各基を例示できる。尚、各基における「低級」なる語は、炭素数1〜6を示すものとする。

【0017】低級アルキル基としては、メチル、エチ

ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0018】低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0019】フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等を例示できる。

【0020】ハロゲン原子には、弗素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が包含される。

【0021】ハロゲン置換低級アルキル基としては、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル、トリデカフルオロヘキシル基等を例示できる。

【0022】低級アルカノイルオキシ基としては、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ基等を例示できる。

【0023】低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等を例示できる。

【0024】低級アルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル基等を例示できる。

【0025】低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル基等を例示できる。

【0026】 R^4 で示される複素環基中、(1) に示す置換基として低級アルキル基を有するチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル基としては、2-メチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル、2-エチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル、2-n-プロピルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル、2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル、2-n-ペンチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル、2-n-ヘキシルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル基等を例示できる。

【0027】 R^4 で示される複素環基中、(2) に示す置換基として低級アルキル基、フェニル、フェニル低級アルキル基、フェニルチオフェニル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~2個を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基としては、無置換のそれに加えて、以下の各置換ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基を例示できる。

【0028】2-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ペンチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-ベンジルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-(2-フェニルエチル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-(3-フェニルプロピル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-(4-フェニルブチル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-(5-フェニルペンチル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-(6-フェニルヘキシル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-メチル-8-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-エチル-8-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、8-フェニル-2-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ブチル-8-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ペンチル-8-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ヘキシル-8-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-メチル-7-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-エチル-7-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、7-フェニル-2-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ブチル-7-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ペンチル-7-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ヘキシル-7-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-メチル-8-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-エチル-8-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、8-(4-フェニルチオフェニル)-2-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ブチル-8-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ペンチル-8-

(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ヘキシル-8-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、8-ブプロモ-2-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、8-ブプロモ-2-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、8-ブプロモ-2-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、8-ブプロモ-2-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、8-ブプロモ-2-n-ペンチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、8-ブプロモ-2-n-ヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ブチル-8-フルオロピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ブチル-8-クロロピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ブチル-8-ヨードピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基等。

【0029】R⁴で示される複素環基中、(3)に示す6位に低級アルキル基を有し、更に窒素原子の一つがフェニル低級アルキル基で置換されることのあるピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル基としては、次の各基を例示できる。

【0030】6-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-エチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-プロピル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ペンチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ヘキシル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-メチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-エチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-プロピル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ペンチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ヘキシル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、2-ベンジル-6-メチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、2-ベンジル-6-エチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、2-ベンジル-6-n-プロピル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、2-ベンジル-6-n-ブチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、2-ベンジル-6-n-ペンチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、2-ベンジル-6-n-ヘキシル-2H-ピラ

ゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-2-(1-フェニルエチル)-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-2-(2-フェニルエチル)-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-2-(3-フェニルプロピル)-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-2-(4-フェニルブチル)-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-2-(5-フェニルペンチル)-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-2-(6-フェニルヘキシル)-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、1-ベンジル-6-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、1-ベンジル-6-エチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、1-ベンジル-6-n-プロピル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、1-ベンジル-6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、1-ベンジル-6-n-ペンチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、1-ベンジル-6-n-ヘキシル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-1-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-1-(3-フェニルプロピル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-1-(5-フェニルペンチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-1-(6-フェニルヘキシル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-5H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、5-ベンジル-6-n-ブチル-5H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル基等。

【0031】また、R⁴で示される複素環基中、(4)に示す2位に低級アルキル基を有し、更に窒素原子の一つが低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基で置換されることのあるプリン-6-イル基としては、次の各基を例示できる。

【0032】2-メチル-9H-プリン-6-イル、2-エチル-9H-プリン-6-イル、2-n-プロピル-9H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル、2-n-ペンチル-9H-プリン-6-イル、2-n-ヘキシル-9H-プリン-6-イル、2-メチル-7H-プリン-6-イル、2-エチル-7H-プリン-6-イル、2-n-プロピル-7H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-7H-プリン-6-イ

ル、2-n-ベンチル-7H-プリン-6-イル、2-n-ヘキシル-7H-プリン-6-イル、9-ベンジル-2-メチル-9H-プリン-6-イル、9-ベンジル-2-エチル-9H-プリン-6-イル、9-ベンジル-2-n-プロピル-9H-プリン-6-イル、9-ベンジル-2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル、9-ベンジル-2-n-ペンチル-9H-プリン-6-イル、9-ベンジル-2-n-ヘキシル-9H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-(1-フェニルエチル)-9H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-(2-フェニルエチル)-9H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-(3-フェニルプロピル)-9H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-(4-フェニルブチル)-9H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-(5-フェニルペンチル)-9H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-(6-フェニルヘキシル)-9H-プリン-6-イル、2, 9-ジメチル-9H-プリン-6-イル、2-エチル-9-メチル-9H-プリン-6-イル、9-メチル-2-n-プロピル-9H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-メチル-9H-プリン-6-イル、9-メチル-2-n-ペンチル-9H-プリン-6-イル、2-n-ヘキシル-9-メチル-9H-プリン-6-イル、7-ベンジル-2-メチル-7H-プリン-6-イル、7-ベンジル-2-エチル-7H-プリン-6-イル、7-ベンジル-2-n-プロピル-7H-プリン-6-イル、7-ベンジル-2-n-ブチル-7H-プリン-6-イル、7-ベンジル-2-n-ペンチル-7H-プリン-6-イル、7-ベンジル-2-n-ヘキシル-7H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-7-(2-フェニルエチル)-7H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-7-(3-フェニルプロピル)-7H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-7-(4-フェニルブチル)-7H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-7-(5-フェニルペンチル)-7H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-7-(6-フェニルヘキシル)-7H-プリン-6-イル、2, 7-ジメチル-7H-プリン-6-イル、2-エチル-7-メチル-7H-プリン-6-イル、7-メチル-2-n-プロピル-7H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-7-メチル-7H-プリン-6-イル、7-メチル-2-n-ペンチル-7H-プリン-6-イル、2-n-ヘキシル-7-メチル-7H-プリン-6-イル、1-ベンジル-2-メチル-1H-プリン-6-イル、1-ベンジル-2-エチル-1H-プリン-6-イル、1-ベンジル-2-n-プロピル-1H-プリン-6-イル、1-ベンジル-2-n-ブチル-1H-プリン-6-イル、1-ベンジル-2-n-ペンチル-1H-プリン-6-イル、1-ベンジル-2-n-ヘキシル-1H-プリン-6-イル、2-

n-ブチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-1-(2-フェニルエチル)-1H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-1-(3-フェニルプロピル)-1H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-1-(5-フェニルペンチル)-1H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-1-(6-フェニルヘキシル)-1H-プリン-6-イル、1, 2-ジメチル-1H-プリン-6-イル、2-エチル-1-メチル-1H-プリン-6-イル、1-メチル-2-n-プロピル-1H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-1-メチル-1H-プリン-6-イル、1-メチル-2-n-ペンチル-1H-プリン-6-イル、2-n-ヘキシル-1-メチル-1H-プリン-6-イル等。

【0033】上記一般式(1)で表わされるアミド誘導体は、NO合成酵素阻害剤、特にiNOSを選択的に阻害する薬剤として、例えば敗血症、エンドトキシンショック、慢性関節リウマチ等の治療及び予防剤として、より好ましくは、敗血症予防及び治療剤及びエンドトキシンショック改善剤として有用である。特に、本発明NO合成酵素阻害剤は、従来のそれに見られる如き副作用が非常に少ない利点を有している。

【0034】一般式(1)に包含され且つNO合成酵素阻害剤有効成分として好ましいアミド誘導体としては、上記一般式(1)中、Aがベンゼン環でR⁵が水素原子である化合物を例示できる。

【0035】なかでも、R⁴で示される複素環基が、置換基として2位に低級アルキル基を有するチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル基、置換基として2位に低級アルキル基を有するピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基又は2位に低級アルキル基を有する9H-プリン-6-イル基であるものは好適であり、その内でもR¹、R²及びR³が同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基又はハロゲン原子であるものは、より好ましい。

【0036】本発明NOS阻害剤有効成分として特に好ましい化合物の具体例としては、例えばN-(2-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル)-2, 3, 4-トリメトキシベンズアミド、N-(2-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル)-2-メトキシベンズアミド、N-(2-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル)-2, 4-ジクロロベンズアミド、N-(2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル)-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド、N-(2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル)-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド、N-(2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル)-2-クロロベンズアミド、N-

-(2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル)-2, 4-ジクロロベンズアミド及びN-(2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル)-3-メトキシベンズアミドを例示できる。この内でもN-(2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル)-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミドは、最も好ましい。

【0037】一般式(1)で表わされる本発明有効成分化合物は、各種の方法により製造できる。その例としては、例えば前記WO公報に記載の方法を挙げることができる。より具体的には、対応する複素環アミン誘導体と酸ハロゲン化物とを反応させる方法を例示することができる。その具体例は後述する実施例の項に詳述する通りである。

【0038】かくして得られる本発明NOS阻害剤の有効成分化合物の具体例としては、後記実施例の項に示される各化合物(実施例1~120として示す)を例示できる。

【0039】一般式(1)で表わされる本発明有効成分

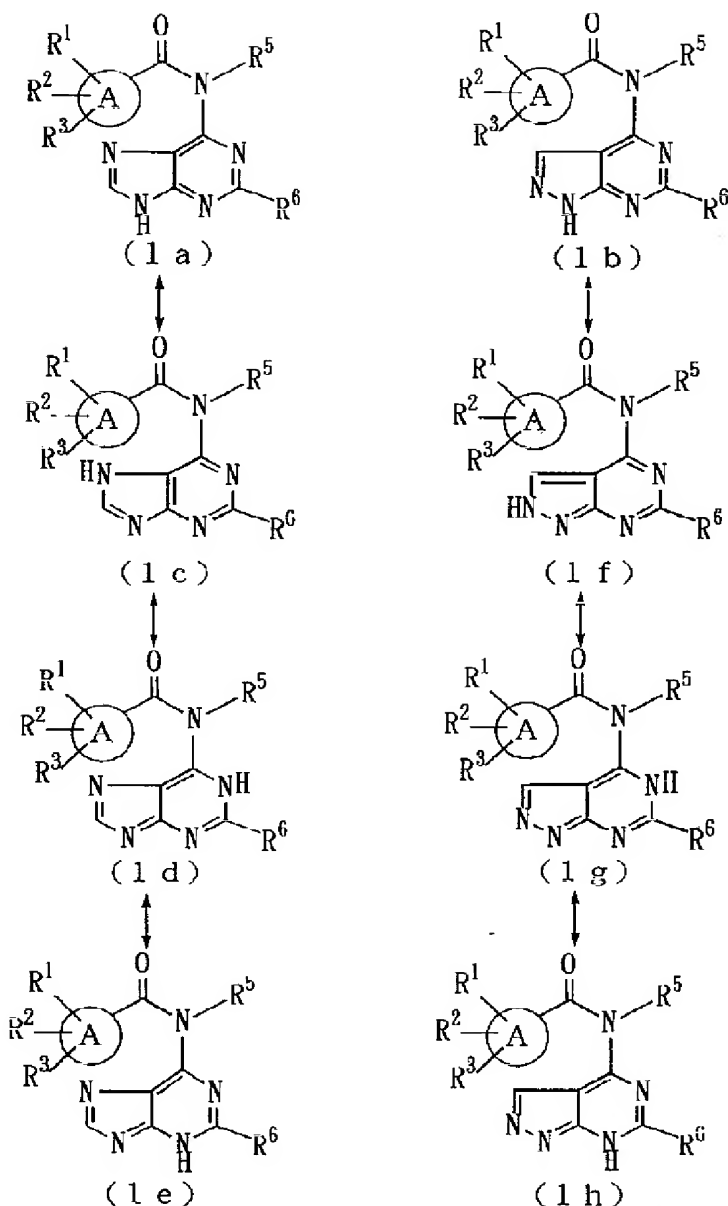
化合物は、医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、之等の塩も本発明有効成分化合物に包含される。上記酸付加塩を形成させ得る酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸を例示でき、この酸付加塩の形成反応は常法に従うことができる。

【0040】また、本発明有効成分化合物の内、R⁵が水素原子であるものは、これを常法に従い例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、その他銅塩等とすることができ、之等の塩もまた本発明有効成分に包含される。

【0041】尚、本発明有効成分化合物の内、下記化合物(1a)及び化合物(1b)は、下記に示す共鳴構造(1c)~(1e)及び(1f)~(1h)のそれぞれをとると考えられ、之等のいずれの構造式でも表し得る。

【0042】

【化5】



【0043】本発明NOS阻害剤は、上記一般式(1)で表わされる化合物及びその塩から選ばれる少なくとも一種を有効成分として、これを、適当な製剤担体と共に用いて、一般的な医薬製剤組成物の形態とされ実用される。

【0044】上記製剤担体としては、製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示できる。之等は得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

【0045】上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。

【0046】錠剤の形態に成形するに際しては、上記製

剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリ

セリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。

【0047】更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0048】丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0049】坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

【0050】カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0051】液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0052】更に、本発明医薬製剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

【0053】ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に調製するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0054】本発明医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約1～70重量％程度含有されるものとするのがよい。

【0055】本発明医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独

で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

【0056】上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約0.5～20mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1～4回に分けて投与することができる。

【0057】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明NOS阻害剤において有効成分とする化合物の製造のための原料化合物の製造例を参考例として挙げ、次いで該有効成分化合物の製造例を実施例として挙げ、更に本発明NOS阻害剤の調製例を製剤例として挙げ、最後に薬理試験例を挙げる。

【0058】

【参考例1】4-アミノ-2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジンの製造
3-アミノチオフェン-2-カルボン酸メチル5.0gの無水ピリジン50ml溶液に、n-ペンタン酸クロリド3.8mlを0℃で加え、0℃で1時間攪拌後、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、1N塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチルを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1で溶出）で精製して、3-ペンタノイルアミノチオフェン-2-カルボン酸メチルの無色油状物7.0gを得た。

【0059】上記で得られた化合物4.0gのジメトキシエタン5ml溶液に、25%アンモニア水溶液20mlを加え、封管中100℃で24時間加熱した。反応溶液を減圧濃縮し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を集めて減圧濃縮し、ジクロロメタン-n-ヘキサンより再結晶して、5-n-ブチル-7-ヒドロキシチエノ〔3, 2-d〕ピリミジンの無色結晶1.35gを得た。

【0060】得られた結晶1.35gのトルエン14ml溶液に、オキシ塩化リン2.4ml及びトリエチルアミン1.3mlを加え、115℃で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、氷水中に注ぎ込み、酢酸ナトリウムで中和後、セライトで濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を集めて水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1で溶出）で精製して、5-n-ブチル-7-クロロチエノ〔3, 2-d〕ピリミジンの無色油状物1.4gを得た。

【0061】得られた油状物1.4gのジメトキシエタン3ml溶液に、25%アンモニア水溶液15mlを加え、封管中80℃で20時間加熱した。反応終了後、水冷し、析出した結晶を濾取し、水洗後、乾燥して、目的化合物の無色結晶1.2gを得た。

【0062】また、上記と同様にして、4-アミノ-2-n-プロピルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジンを製造した。

【0063】

【参考例2】4-アミノ-6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンの製造

3-アミノ-4-シアノピラゾール5gの無水DMF 50ml溶液に、オルト-n-ペンタン酸トリメチル12mlを加え、90℃で20分間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1で溶出）で精製して、4-シアノ-3-〔N-（1-メトキシベンチリデン）アミノ〕ピラゾールの無色油状物6.5gを得た。

【0064】上記で得られた化合物6.5gに、アンモニアのメタノール溶液（約7%）50mlを加え、室温で36時間撹拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をエタノール-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶4.1gを得た。

【0065】

【参考例3】4-アミノ-2-ベンジルオキシカルボニル-6-n-ブチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンの製造

参考例2で得られた化合物750mgの無水DMF 7.5ml溶液に、トリエチルアミン1.1ml及びベンジルオキシカルボニルクロリド（約30%のトルエン溶液）3.4mlをそれぞれ0℃で加え、0℃で1時間撹拌した。反応液を氷水中に移し、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=40：1→10：1で溶出）で精製した後、更にエタノール-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶390mgを得た。

【0066】

【参考例4及び5】4-アミノ-2-ベンジル-6-n-ブチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン及び4-アミノ-1-ベンジル-6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンの製造

参考例2で得られた化合物、ベンジルプロマイド及び塩基として水素化ナトリウムを用い、参考例3と同様に処理し、得られた粗生成物をジクロロメタン-ジエチルエーテルより再結晶して、4-アミノ-2-ベンジル-6-n-ブチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンの無色結晶を得た。

【0067】一方、再結晶母液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=2：3で溶出）で精製した後、更にジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶して、4-アミノ-1-ベンジル-6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミ

ジンの無色結晶を得た。

【0068】

【参考例6】6-アミノ-2-n-ブチル-9H-プリン

の製造
4-アミノ-5-シアノイミダゾール10gの無水DMF 24ml溶液に、オルト-n-ペンタン酸トリメチル24mlを加え、90℃で20分間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルで溶出）で精製し、更に酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、5-シアノ-4-〔N-（1-メトキシベンチリデン）アミノ〕イミダゾールの無色結晶17.7gを得た。

【0069】上記で得られた化合物15gに、アンモニアのメタノール溶液（2N）100mlを加え、室温で6日間撹拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄後、乾燥して、目的化合物の無色結晶9.5gを得た。尚、濾液を濃縮し、残渣をエタノール-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶3.0gを更に得た。

【0070】

【参考例7】6-アミノ-9-ベンジルオキシカルボニル-2-n-ブチル-9H-プリン

の製造
参考例6で得られた化合物10gの無水DMF 100ml溶液に、トリエチルアミン22ml及びベンジルオキシカルボニルクロリド（約30%のトルエン溶液）45mlをそれぞれ0℃で加え、0℃で5時間撹拌した。反応液を氷水中に移し、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルより再結晶して、目的化合物の無色結晶8.5gを得た。尚、母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20：1で溶出）で精製後、クロロホルム-ジエチルエーテルより再結晶して、目的化合物の無色結晶2.4gを更に得た。

【0071】

【参考例8】6-アミノ-1-ベンジル-2-n-ブチル-1H-プリン

の製造
参考例6で製造した5-シアノ-4-〔N-（1-メトキシベンチリデン）アミノ〕イミダゾール5gをメタノール50mlに溶解し、ベンジルアミン3.2mlを加え、50℃で2時間撹拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、目的化合物の無色結晶6.2gを得た。

【0072】

【参考例9】6-アミノ-2-n-ブチル-1-メチル-1H-プリン

の製造
参考例8と同様にして、目的化合物の無色結晶を得た。

【0073】

【参考例10】6-アミノ-7-ベンジル-2-n-ブチル-7H-プリン

の製造

1-ベンジル-4-アミノ-5-シアノイミダゾールを用い、参考例6と同様にして、目的化合物の無色結晶を得た。

【0074】

【参考例11】6-アミノ-9-ベンジル-2-n-ブチル-9H-プリンの製造

3-ベンジル-4-アミノ-5-シアノイミダゾールを用い、参考例6と同様にして、目的化合物の無色結晶を得た。

【0075】

【参考例12】4-アミノ-2-n-ブチルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジンの製造
3-アミノピラゾール50gの無水DMF250ml溶液に、オルト-n-ペンタン酸トリメチル120mlを加え、70℃で22時間撹拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1→20：1で溶出）で精製して、3-〔N-（1-メトキシベンチリデン）アミノ〕ピラゾールの無色油状物60gを得た。

【0076】上記で得られた化合物60gをメタノール300mlに溶解し、シアナミド15.3gを加え、60℃で17時間撹拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1で溶出）で精製し、更にジソプロピルエーテルより再結晶して、目的化合物の無色結晶36.4gを得た。尚、再結晶母液を同様に精製して、目的化合物の無色結晶7gを得た。

【0077】

【参考例13】4-アミノ-2-フェニルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジンの製造
参考例12と同様にして、目的化合物の無色結晶を得た。

【0078】

【参考例14～20】更に、参考例12と同様にして、下記各化合物の結晶を得た。

【0079】参考例14＝4-アミノ-2-メチルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン

参考例15＝4-アミノ-2-エチルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン

参考例16＝4-アミノ-2-n-プロピルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン

参考例17＝4-アミノ-2-n-ペンチルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン

参考例18＝4-アミノ-2-ベンジルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン

参考例19＝4-アミノ-2-n-ブチル-8-フェニルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン

参考例20＝4-アミノ-2-n-ブチル-8-（4-フェニルチオフェニル）ピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン

【0080】

【実施例1】N-（2-n-ブチルチエノ〔3,2-d〕ピリミジン-4-イル）-3,4,5-トリメトキシベンズアミドの製造

参考例1で得られた化合物200mgの無水ピリジン4ml溶液に、3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド270mgを0℃で加え、0℃で1時間、次いで室温で3日間撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、10%塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：2で溶出）で精製し、更にn-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶160mgを得た。得られた化合物の構造及び融点を、第1表に示す。

【0081】

【実施例2～8】実施例1と同様にして、第1表に記載の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び融点を第1表に示す。尚、油状物については、¹H-NMRスペクトルデータ（δ：ppm値；溶媒＝重クロロホルム；内部基準＝テトラメチルシラン）を示す。

【0082】

【実施例9】N-（2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル）-3,4,5-トリメトキシベンズアミドの製造

参考例7で得られた化合物5gの無水ピリジン50ml溶液に、3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド5.3gを0℃で加え、0℃で2時間、次いで室温で5日間撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、10%塩酸で洗浄後、5%水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を集め、10%塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を集め、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1→20：1で溶出）で精製し、更にジクロロメタン-ジエチルエーテルより再結晶して、目的化合物の無色結晶2.7gを得た。得られた化合物の構造及び融点を、第1表に示す。

【0083】

【実施例10】N-（6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-イル）-3,4,5-トリメトキシベンズアミドの製造

参考例3で得られた化合物100mgの無水ピリジン2ml溶液に、3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド106mgを0℃で加え、0℃で1時間、次いで室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝1：1で溶出）で精製し、更にジクロロメタン-n-ヘキサンより再結晶して、無色結晶150mgを得た。

【0084】得られた結晶をエタノール10mlに溶解し、10%パラジウム-炭素20mgを加え、水素ガス中室温で1晩攪拌した。パラジウム-炭素をセライトで濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1で溶出）で精製し、更に酢酸エチル-*n*-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶60mgを得た。得られた化合物の構造及び融点を、第1表に示す。

【0085】

【実施例11及び12】*N*-(9-ベンジル-2-*n*-ブチル-9*H*-プリン-6-イル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミド及び*N*-(9-ベンジル-2-*n*-ブチル-9*H*-プリン-6-イル)-*N*-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミドの製造

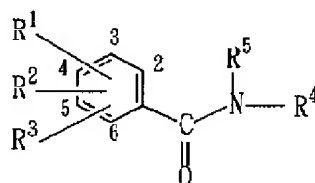
参考例11で得られた化合物1.5gの無水ピリジン30ml溶液に、3,4,5-トリメトキシベンゾイルク

ロリド1.85gを室温に加え、室温で6日間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、10%塩酸、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝100：1→50：1で溶出）で精製し、前の画分を*n*-ヘキサンより再結晶して、*N*-(9-ベンジル-2-*n*-ブチル-9*H*-プリン-6-イル)-*N*-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミドの無色結晶0.75gを得た。更に、後の画分を*n*-ヘキサンより再結晶して、*N*-(9-ベンジル-2-*n*-ブチル-9*H*-プリン-6-イル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミドの無色結晶0.72gを得た。得られた化合物の構造及び融点を、第1表に示す。

【0086】

【表1】

第 1 表



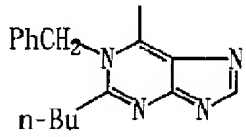
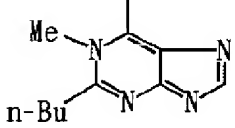
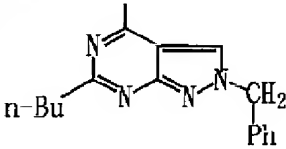
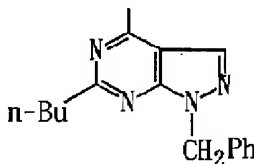
Me = メチル基、*n*-Bu = *n*-ブチル基、Ph = フェニル基

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
1	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	95 - 97
2	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	185 - 187

【0087】

【表2】

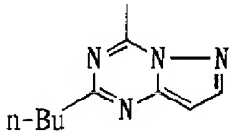
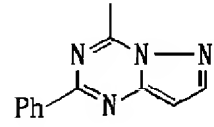
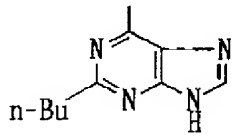
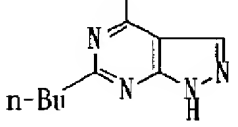
第 1 表 (続き)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
3	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	油状物 ¹ H-NMR
4	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	159 - 161
5	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	217 - 219 塩酸塩
6	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	46 - 48

【0088】

【表3】

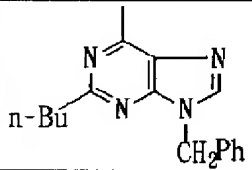
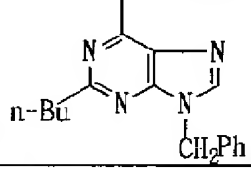
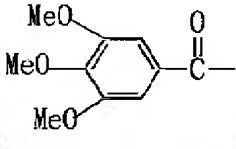
第 1 表 (続き)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
7	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	124 - 126
8	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	174 - 176
9	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	132 - 134
10	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	151 - 153

【0089】

【表4】

第 1 表 (続き)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
1 1	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	92 - 94
1 2	3-OMe	4-OMe	5-OMe			112 - 114

【0090】尚、上記第1表に記載の実施例3の化合物の¹H-NMR分析値は、次の通りである。

【0091】0.90 (3H, t, J=7.2), 1.3-1.5 (2H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=7.7), 3.62 (6H, s), 3.86 (3H, s), 5.6-6.2 (2H, brs), 7.18 (2H, d, J=6.9), 7.2-7.4 (5H, m), 8.13 (1H, s), 12.3-12.5 (1H, brs)。

【0092】

【実施例13~53】更に、実施例1と同様にして、第2表に記載の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び融点を第2表に示す。尚、油状物については、¹H-NMRスペクトルデータ (δ: ppm値; 溶媒=DMSO-d₆; 内部基準=テトラメチルシラン) を示す。

【0093】

【実施例54】N-(2-n-ブチルピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-4-イル)-2-メチルスルフィニルベンズアミドの製造

実施例47で得られた化合物1.2gの酢酸18ml溶液に、30%過酸化水素水0.44mlを加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を集めて水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジクロロメタン-ジエチルエーテルより再結晶して、目的化合物の無色結晶0.48gを得た。得られた化合物の構造及び融点を、第2表に示す。

【0094】

【実施例55】N-(2-n-ブチルピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-4-イル)-2-メチルスルホニルベンズアミドの製造

実施例54で得られた化合物1.0gのクロロホルム10ml溶液に、メタクロロ過安息香酸1.44gのクロロホルム15ml溶液を、-78℃で滴下し、その温度で45分間攪拌した後、更に0℃で1時間攪拌した。反

応液をジクロロメタンで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム→クロロホルム:メタノール=40:1) で精製し、更に酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶0.95gを得た。得られた化合物の構造及び融点を、第2表に示す。

【0095】

【実施例56】N-(2-n-ブチルピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-4-イル)-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

実施例44で得られた化合物1.5gのエタノール15ml懸濁液に、10%水酸化ナトリウム水溶液2.0mlを0℃で加え、その温度で1時間攪拌した。反応液に10%塩酸2.2ml及び水80mlを加え、析出した結晶を濾取し、水洗後、60%の含水エタノールより再結晶して、目的化合物の無色結晶1.12gを得た。得られた化合物の構造及び融点を、第2表に示す。

【0096】

【実施例57】N-(2-n-ブチルピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-4-イル)-4-ヒドロキシベンズアミドの製造

実施例56と同様にして、実施例46で得られた化合物より、目的化合物を製造した。得られた化合物の構造及び融点を、第2表に示す。

【0097】

【実施例58】N-(8-ブromo-2-n-ブチルピラゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-4-イル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミドの製造

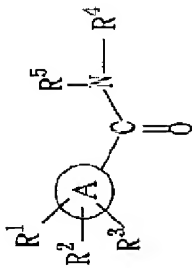
実施例7で得られた化合物1.0gを1,2-ジメトキシエタン-水(3:1)20mlに溶かし、これにNB SO₂ 5.1gを0℃で加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶を水洗し、メタノール-水より再結晶して、目的化合物の無色結晶0.94gを得た。得られた化合物の構造及び融点を、第2表に示す。

【0098】

【実施例59～62】実施例7、13、14及び25におけるシリカゲルクロマトグラフィーの前の画分より、第2表に実施例59～62として示す各化合物を、それぞれ単離した。得られた化合物の構造及び融点を、第2

表に示す。
【0099】
【表5】

第 2 表



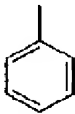
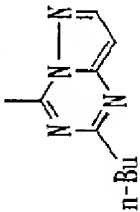
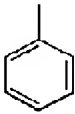
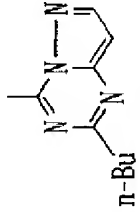
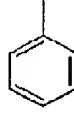
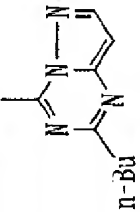
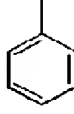
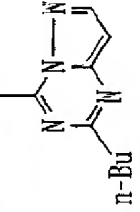
Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、n-Bu=n-ブチル基、
t-bu=t-ブチル基、n-Pe=n-ペンチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
13		2-CF ₃	H	H		H	112以上 (分解) Na塩
14		2-Cl	H	H		H	63以上 (分解) Na塩

【0100】

【表6】

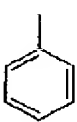
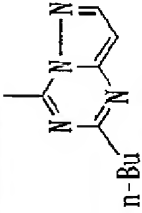
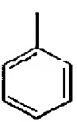
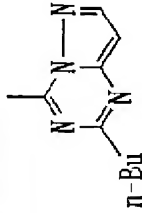
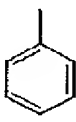
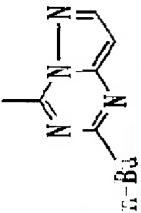
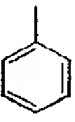
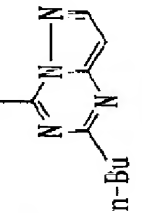
第 2 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
15		2-Cl	4-Cl	H		H	100-102
16		2-OMe	H	H		H	119-121
17		3-Cl	H	H		H	116-118
18		4-Cl	H	H		H	74-76

【0101】

【表7】

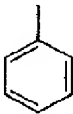
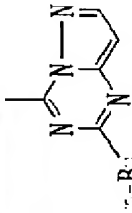
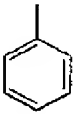
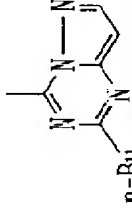
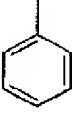
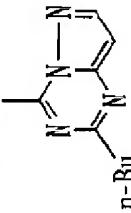
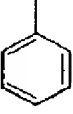
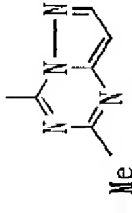
第 2 表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
19		3-F	H	H		H	96-98
20		H	H	H		H	82-84
21		3-OMe	H	H		H	75-77
22		4-OMe	H	H		H	91-93

【表8】

【0102】

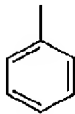
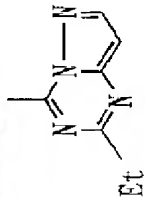
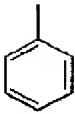
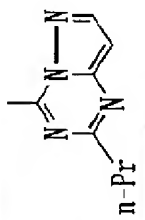
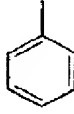
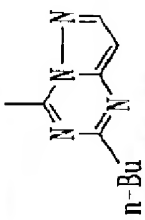
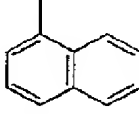
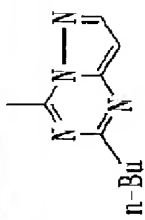
第 2 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
23		2-Cl	5-Cl	H		H	134以上 (分解) 塩酸塩
24		2-Br	H	H		H	135以上 (分解) 塩酸塩
25		2-NO ₂	H	H		H	89-91
26		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	165-167

【0103】

【表9】

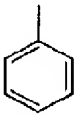
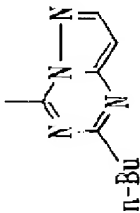
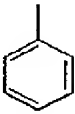
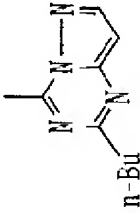
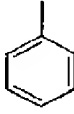
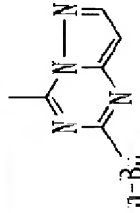
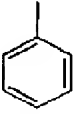
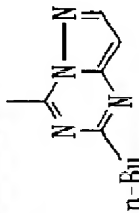
第2表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
27		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	148-150
28		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	145-147
29		4-t-Bu	H	H		H	96-98
30		H	H	H		H	100-102

【0104】

【表10】

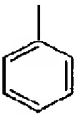
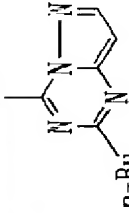
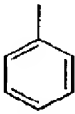
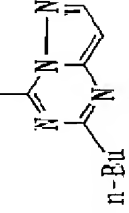
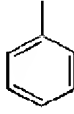
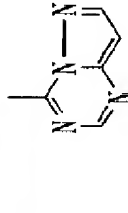
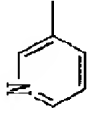
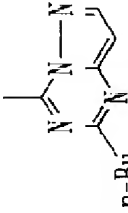
第2表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
31		4-CF ₃	H	H		H	90-92
32		2-OMe	4-OMe	H		H	136-138
33		2-OMe	3-OMe	4-OMe		H	142-144
34		4-Ph	H	H		H	119-121

【0105】

【表11】

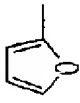
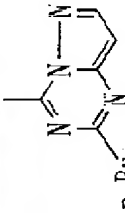

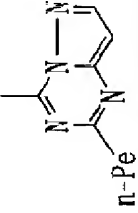
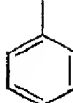
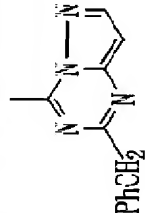
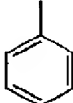
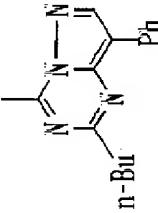
第 2 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
35		2-OPh	H	H		H	147-149
36		4-O-n-Bu	H	H		H	116-118
37		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	213-215
38		H	H	H		H	76-78

【0106】

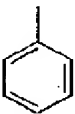
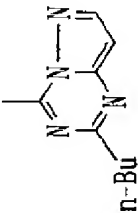
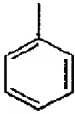
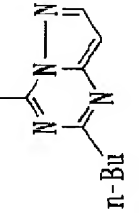
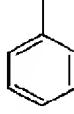
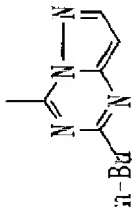
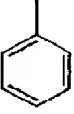
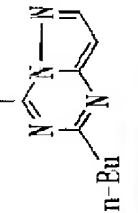
【表12】

第 2 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
39		H	H	H		H	100-102
40		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	115-117
41		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	164-166
42		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	150-152

【表13】

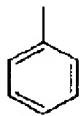
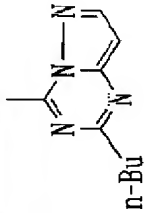
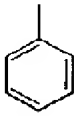
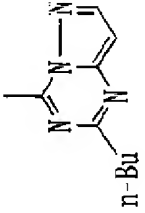
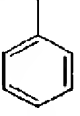
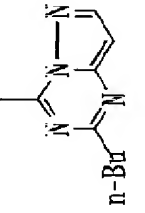
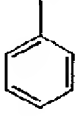
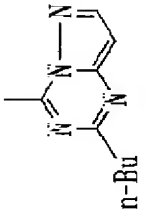
第 2 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
4 3		2-Me	H	H		H	油状物 1H-NMR
4 4		2-OAc	H	H		H	1 2 3 - 1 2 5
4 5		3-Cl	4-Cl	H		H	1 1 3 - 1 1 5
4 6		4-OAc	H	H		H	1 4 0 - 1 4 2

【0108】

【表14】


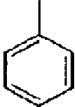
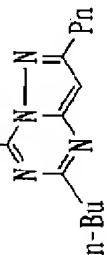
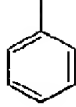
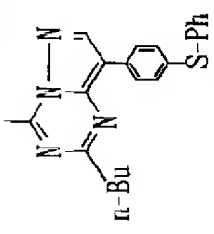
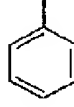
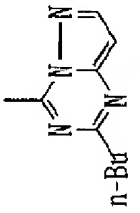
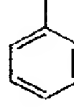
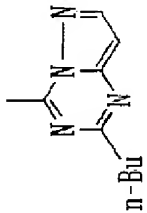
第2表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
47		2-SMe	H	H		H	111-113
48		2-OEt	H	H		H	153-155
49		3-OMe	4-OMe	H		H	113-115
50		2-OMe	3-OMe	H		H	147-149

【0109】

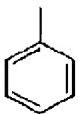
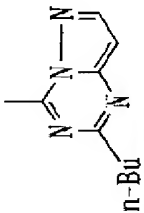
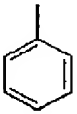
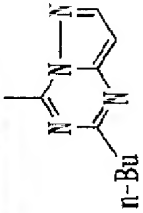
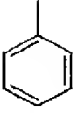
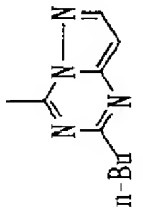
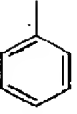
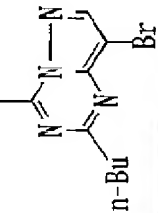
【表15】

第 2 表 (続き)

実施例		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
5 1		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	172-174
5 2		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	150-152
5 3		3-Me	H	H		H	76-78
5 4		2-SOMe	H	H		H	168-170

【表16】

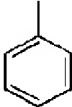
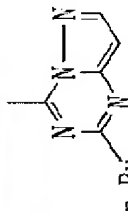
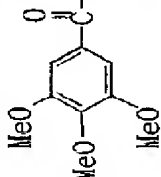
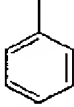
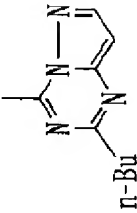
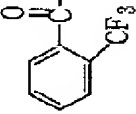
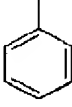
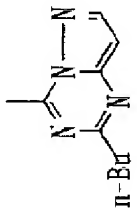
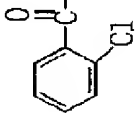
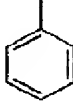
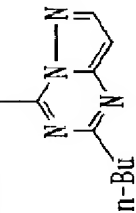
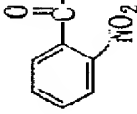
第 2 表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
55		2-SO ₂ Me	H	H		H	105-107
56		2-OH	H	H		H	125-127
57		4-OH	H	H		H	169-171
58		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	160-162

【0111】

【表17】

第2表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
59		3-OMe	4-OMe	5-OMe			93-95
60		2-CF ₃	H	H			128-130
61		2-Cl	H	H			90-92
62		2-NO ₂	H	H			146-148

【0112】尚、上記第2表に記載の実施例43の化合物の¹H-NMR分析値は、次の通りである。

【0113】0.88 (3H, t, J=7.4), 1.2-1.4 (2H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=6.9), 6.55 (1H, d, J=2.0), 7.2-7.4 (2H, m), 7.43 (1H, t, J=7.4), 7.62 (1H, d, J=6.9), 8.21 (1H, d, J=2.0), 11.6-11.9 (1H, brs)。

【0114】

【実施例63~75】更に、実施例1と同様にして、第3表に記載の各化合物を製造した。得られた化合物の構

造及び融点を第3表に示す。

【0115】

【実施例76~82】実施例63-64及び実施例68-72におけるシリカゲルクロマトグラフィーの前の画分より、第3表に実施例76~82として示す各化合物を、それぞれ単離した。得られた化合物の構造及び融点を、第3表に示す。

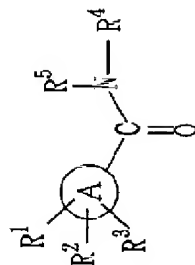
【0116】

【実施例83】実施例75で得られた化合物より、実施例56と同様にして、第3表に記載の化合物を製造した。得られた化合物の構造及び融点を第3表に示す。

【0117】

【表18】

第 3 表

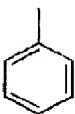
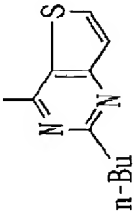
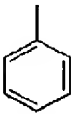
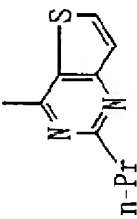
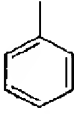
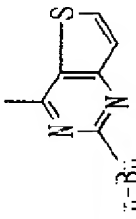
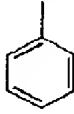
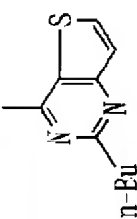


Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-7°プロピル基、n-Bu=n-7°ブチル基、
t-Bu=t-7°ブチル基、n-Pe=n-7°ペンチル基、Ac=アセチル基、Ph=7-エニル基

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
63		H	H	H		H	97-99
64		2-Cl	H	H		H	99-101

【表19】

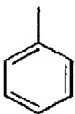
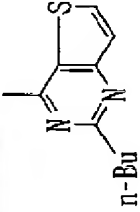
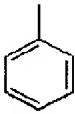
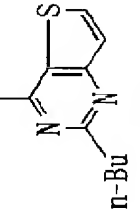
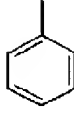
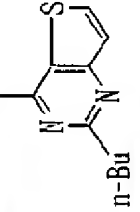
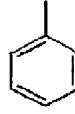
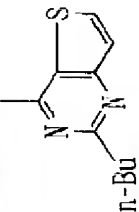
第 3 表 (続 き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
6 5		2-OMe	H	H		H	122-124
6 6		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	86-88
6 7		2-Cl	4-Cl	H		H	139-141
6 8		3-Cl	H	5-OMe		H	74-76

【0119】

【表20】

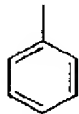
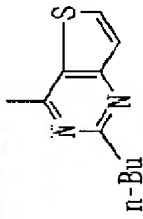
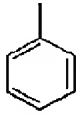
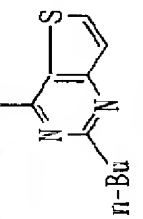
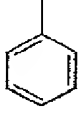
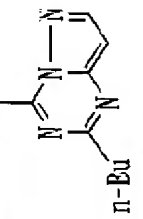
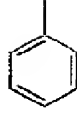
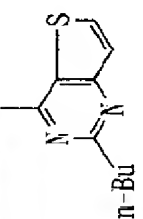
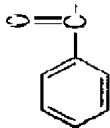
第 3 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
69		4-Cl	H	H		H	129-131
70		3-OMe	H	H		H	117-119
71		4-OMe	H	H		H	100-102
72		2-CF ₃	H	H		H	155-157

【0120】

【表21】

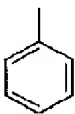
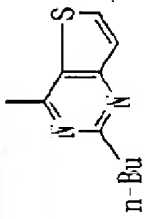
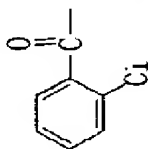
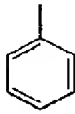
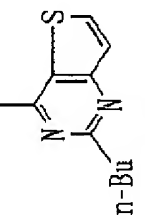
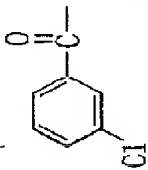
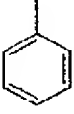
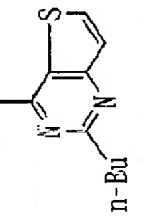
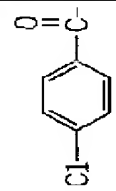
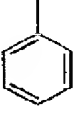
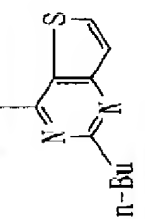
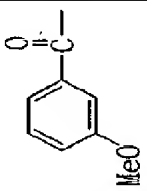
第3表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
73		2-OMe	3-OMe	4-OMe		H	100-102
74		2-SMe	H	H		H	123-125
75		2-OAc	2-OMe	H		H	114-117
76		H	H	H			155-157

【0121】

【表22】

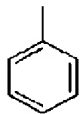
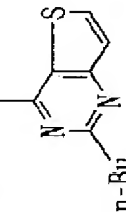
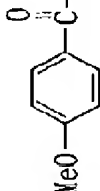
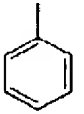
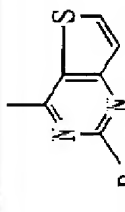
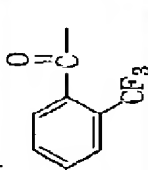
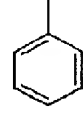
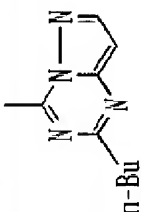
第3表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
77		2-Cl	H	H			111-113
78		3-Cl	H	H			142-144
79		4-Cl	H	H			186-188
80		3-OMe	H	H			134-136

【0122】

【表23】

第3表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
81		4-OMe	H	H			140-142
82		2-CF ₃	H	H			133-135
83		2-OMe	3-OMe	H		H	163-165

【0123】

【実施例84~120】適当な出発物質を用い、上記参考例及び実施例と同様の反応を行なって、以下の各化合物を製造することができる。

【0124】実施例84=N-(2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル)-1-ナフトイルアミド

実施例85=N-(2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル)-1-ナフトイルアミド

実施例86=N-(1-ベンジル-6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル)-1-ナフトイルアミド

実施例87=N-(8-ブロモ-2-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イ

ル)-1-ナフトイルアミド

実施例88=N-(2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル)ニコチンアミド

実施例89=N-(2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル)ニコチンアミド

実施例90=N-(1-ベンジル-6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル)ニコチンアミド

実施例91=N-(8-ブロモ-2-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル)ニコチンアミド

実施例92=N-(2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル)-2-フランカルボキサミド

実施例93=N-(2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル)-2-フランカルボキサミド

実施例94=N-(1-ベンジル-6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-イル)-2-フランカルボキサミド

実施例95=N-(8-ブロモ-2-n-ブチルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン-4-イル)-2-フランカルボキサミド

実施例96=N-(1-ベンジル-6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-イル)-3-クロロベンズアミド

実施例97=N-(2-ベンジル-6-n-ブチル-2H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-イル)-3-クロロベンズアミド

実施例98=N-(9-ベンジル-2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル)-3-クロロベンズアミド

実施例99=N-(7-ベンジル-2-n-ブチル-7H-プリン-6-イル)-3-クロロベンズアミド

実施例100=N-(1-ベンジル-6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-イル)-2-メトキシベンズアミド

実施例101=N-(2-ベンジル-6-n-ブチル-2H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-イル)-2-メトキシベンズアミド

実施例102=N-(9-ベンジル-2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル)-2-メトキシベンズアミド

実施例103=N-(7-ベンジル-2-n-ブチル-7H-プリン-6-イル)-2-メトキシベンズアミド

実施例104=N-(2-n-ブチル-7-フェニルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン-4-イル)-3-クロロベンズアミド

実施例105=N-(2-n-ブチル-7-フェニルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン-4-イル)-2-メトキシベンズアミド

実施例106=N-(2-n-ブチル-8-フェニルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン-4-イル)-3-クロロベンズアミド

実施例107=N-(2-n-ブチル-8-フェニルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン-4-イル)-2-メトキシベンズアミド

実施例108=N-〔2-n-ブチル-8-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン-4-イル〕-3-クロロベンズアミド

ニルチオフェニル)ピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン-4-イル〕-3-クロロベンズアミド

実施例109=N-〔2-n-ブチル-8-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン-4-イル〕-2-メトキシベンズアミド

実施例110=N-(9-ベンジル-2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル)-1-ナフトイルアミド

実施例111=N-(9-ベンジル-2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル)ニコチンアミド

実施例112=N-(9-ベンジル-2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル)-2-フランカルボキサミド

実施例113=N-(7-ベンジル-2-n-ブチル-7H-プリン-6-イル)-1-ナフトイルアミド

実施例114=N-(7-ベンジル-2-n-ブチル-7H-プリン-6-イル)ニコチンアミド

実施例115=N-(7-ベンジル-2-n-ブチル-7H-プリン-6-イル)-2-フランカルボキサミド

実施例116=N-(2-ベンジル-6-n-ブチル-2H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-イル)-1-ナフトイルアミド

実施例117=N-(2-ベンジル-6-n-ブチル-2H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-イル)ニコチンアミド

実施例118=N-(2-ベンジル-6-n-ブチル-2H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-イル)-2-フランカルボキサミド

実施例119=N-(8-ブロモ-2-n-ブチルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン-4-イル)-3-クロロベンズアミド

実施例120=N-(8-ブロモ-2-n-ブチルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン-4-イル)-2-メトキシベンズアミド

【0125】

【製剤例1】 カプセル剤の調製

有効成分としてN-(2-n-ブチルチエノ〔3,2-d〕ピリミジン-4-イル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミドを用いて、1カプセル当たりその250mgを含有する硬質ゼラチンカプセル(1000個)を、次の処方により調製した。

【0126】

有効成分化合物	250g
結晶セルロース(日本薬局方品)	30g
コーンスターチ(日本薬局方品)	17g
タルク(日本薬局方品)	2g
ステアリン酸マグネシウム	1g

【0127】

【製剤例2】 錠剤の調製

有効成分化合物としてN-(2-n-ブチルピラゾロ〔1,5-a〕-1,3,5-トリアジン-4-イル)

即ち、上記処方に従い各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように混和した後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセルを得た。

ー2, 4-ジクロロベンズアミドを用いて、1錠当たりその300mgを含有する錠剤(2000錠)を、次の処

有効成分化合物	600g
乳糖(日本薬局方品)	67g
コーンスターチ(日本薬局方品)	33g
カルボキシメチルセルロースカルシウム(日本薬局方品)	25g
メチルセルロース(日本薬局方品)	12g
ステアリン酸マグネシウム	3g

即ち、上記処方に従い、有効成分化合物、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用いて顆粒化し、24メッシュの篩に通し、ステアリン酸マグネシウムと混合後、打錠(プレス)して、目的の錠剤を調製した。

【0129】

【薬理試験例1】スプラークダウリュウ(Sprague Dawley)系雄性ラット(6~9週齢、200~250g)を頸椎脱臼により屠殺し、直ちに胸部大動脈を摘出し、周囲の結合組織を剥離した。次に、これを5~7個に輪切りに分割し、それぞれ縦に切り開いた後、血管内皮細胞に存在するcNOSの影響をなくすため、血管内腔を洗浄綿棒にて擦過して内皮細胞を除去して、標本を調製した。

【0130】30μM濃度に調製した本発明有効成分化合物(供試化合物)のジメチルスルホキシド溶液を添加し、更に400μM濃度となるようにL-アルギニンを添加したクレブス・ヘンゼライト液(NaCl 118.3mM、KCl 4.7mM、CaCl₂ 2.5mM、KH₂PO₄ 1.2mM、MgSO₄ 1.2mM、NaHCO₃ 25.0mM及びグルコース11.1mM)中に、上記標本を入れ、37℃で30分間インキュベートした。続いて、リボポリサッカライド(LPS)を1000ng/mlの濃度で添加し、37℃で24時間インキュベートした(供試化合物を用いた実験群、本発明群)。

【0131】次に、上清を96穴プレートに取り、文献〔新生化学実験講座10、血管、内皮と平滑筋、135頁、日本生化学会編、東京化学同人、1993年〕に記載のNO₂測定法に従い、NO₂をグリース(Griess)液で発色させ、バイオカインेटックスリーダー(Biokinetics reader, BIO-TEK Instruments 社製、EL-340型)で測定して、蓄積されたNO₂量を算出した。

方により調製した。

【0128】

【0132】また、標本の血管片を、1N水酸化ナトリウム水溶液に溶解させ、バイオラッドDCプロテインアッセイキット(Bio-Rad DC protein assay kit, Bio-Rad Laboratories社製)で発色させ、スペクトロフォトメーター(Spectrophotometer, HITACHI社製、U-3000型)で測定して、蛋白量を算出した。そして、之等の値より、蛋白1mg当たりのNO₂生成量を求めた。

【0133】一方、供試化合物の代わりにジメチルスルホキシドを加えた対照群、及びLPSも加えないコントロール群について、同一試験を繰り返した。

【0134】以上のようにして求められた各群における蛋白1mg当たりのNO₂生成量より、iNOS誘導阻害率を下式に従い求めた。

【0135】阻害率(%) = {1 - [(本発明群値) - (コントロール群値)] / [(対照群値) - (コントロール群値)]} × 100

得られた結果を第4表に示す。

【0136】

【表24】

第 4 表

供試化合物 (実施例No.)	阻 害 率 (%)
1	81.5
9	53.9
15	60.0
16	36.8
33	37.6
64	51.3
67	57.4
70	55.2

【0137】第4表より、本発明有効成分化合物は、LPSによるiNOSの誘導を阻害していることが明らかである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A61K 31/54

// C07D 473/00

487/04

識別記号

AED

141

FI

A61K 31/54

C07D 473/00

487/04

AED

141

495/04 1 4 3
 1 0 5

495/04 1 4 3
 1 0 5 Z

(72)発明者 小路 恭生
徳島県鳴門市撫養町南浜字蛭子前東20-2
新星ビル302号

(72)発明者 澁谷 直応
徳島県鳴門市鳴門町三ツ石字江尻山146

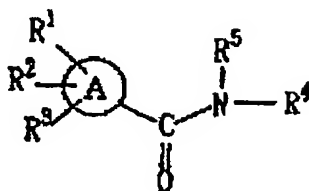
(Abstract)
(Amended)

Object

To put forward a nitric oxide synthase inhibitor.

Method of Solution

The nitric oxide synthase inhibitor containing as effective ingredient amide derivative represented by general formula

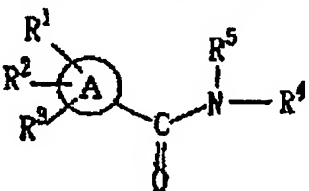


As the aforesaid amide derivative, for example N-(2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2,3,4-trimethoxy benzamide, N-(2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide, N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide.

Patent Claims

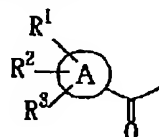
Claim 1

A nitric oxide synthase inhibitor characterised by containing effective dose of amide derivative represented by general formula as effective ingredient together with preparation carrier



[wherein, a ring represented by A is benzene ring, naphthalene ring, pyridine ring or furan ring, and when A is other than benzene ring, all R1, R2 and R3 denote hydrogen atoms and when A is benzene ring, they may be the same or different and denote hydrogen atom, lower alkoxy group, halogen atom, nitro group, lower alkyl group, halogen substituted lower alkyl group, phenyl group, phenoxy group, lower alkanoyloxy group, hydroxy group, lower alkyl thio group, lower alkyl sulfinyl group or lower alkyl sulphonyl group. R4 denotes the heterocyclic group selected from (1) thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl group having lower alkyl group as substituent, (2) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl group optionally containing 1-2 groups selected from the lower alkyl group, phenyl group, phenyl lower alkyl group, phenylthio phenyl group and halogen atom as substituent, (3) pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl group containing lower alkyl group at 6-position and moreover in which one of nitrogen atom is optionally-substituted by phenyl lower alkyl

group and (4) purin-6-yl group containing lower alkyl group at 2-position and moreover in which one of nitrogen atom is optionally-substituted by lower alkyl group or phenyl lower alkyl group, and R5 denotes hydrogen atom or a group



(wherein, A, R1, R2 and R3 are same as above)].

Claim 2

A nitric oxide synthase inhibitor in accordance with Claim 1 containing as an effective ingredient the compound wherein in the general formula in accordance with Claim 1, A is benzene ring and R5 is hydrogen atom.

Claim 3

A nitric oxide synthase inhibitor in accordance with Claim 2 containing as an effective ingredient the compound wherein in the general formula in accordance with Claim 1, heterocyclic group represented by R4 is thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl group containing lower alkyl group at 2-position as substituent, pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl group containing lower alkyl group at 2-position as substituent or 9H-purin-6-yl group containing lower alkyl group at 2-position.

Claim 4

A nitric oxide synthase inhibitor in accordance with Claim 3 containing as an effective ingredient the compound wherein in general formula in accordance with Claim 1, R1, R2 and R3 are the same or different and are hydrogen atoms, lower alkoxy groups or halogen atoms.

Claim 5

A nitric oxide synthase inhibitor in accordance with Claim 4 containing as an effective ingredient at least one species of compound selected from the N-(2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2,3,4-trimethoxy benzamide, N-(2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2-methoxy benzamide, N-(2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2,4-dichlorobenzamide, N-(2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide, N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide, N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-2-chlorobenzamide, N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-2,4-dichlorobenzamide and N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-3-methoxy benzamide.

Claim 6

A nitric oxide synthase inhibitor in accordance with Claim 5, wherein the effective ingredient is N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide.

Claim 7

A nitric oxide synthase inhibitor in accordance with any of Claims 1-6 which inhibits inducible-type nitric oxide synthase selectively.

Claim 8

Prevention and treatment agent of septicaemia characterised by containing effective dose of the amide derivatives in accordance with Claim 1 together with a non-toxic carrier.

Claim 9

The endotoxin shock improvement agent characterised by containing effective dose of the amide derivatives in accordance with Claim 1 together with a non-toxic carrier.

Detailed Description of the Invention

(0001)

Technical Sphere of the Invention

This invention relates to the following, namely, a novel nitric oxide synthase inhibitor, more particularly a drug which inhibits the induction of inducible-type nitric oxide synthase.

(0002)

Technology of the Prior Art

In the first half of 1980's, it was discovered for the first time during the study of nitroxide in vivo that nitric oxide (hereinafter called NO) was produced in vivo. Since this discovery, NO attracted attention of many researchers, and it was reported in 1987 that the NO was the main body of vascular endothelium derived relaxing factor. Moreover, presently, physiological function of NO and relation to pathology have been made clear in many fields such as cardiovascular, immunity, nervous system.

(0003)

One of them is the fact that the NO constantly produced in-vivo has been elucidated to play an important role in maintenance of homeostasis of cardiovascular dynamics. Moreover, in septicemia, large quantity of NO is produced from the cytokine activated by endotoxin and this is said to cause endotoxic shock state such as endothelial cell disorder, myocardium contractive force lowering or the like.

(0004)

NO is produced from the L-arginine by NO synthase (hereinafter called NOS). The said enzyme can be classified broadly to inducible NOS (hereinafter called iNOS) linked with pathological NO production and constitutive NOS (hereinafter called cNOS) which is always expressed.

(0005)

As described above, because NO participates in various kinds of diseases such as septicemia or the like, research has been carried out into the elucidation of the mechanism thereof and eventually towards an NOS inhibitor for the purpose of application as therapeutic drug of these diseases. As representative example of the said inhibitor, arginine analogue such as N-omega-nitro-L-arginine and the like may be proposed.

(0006)

However, most of the NOS inhibitors familiar to the prior art including the aforesaid representative example inhibit cNOS in addition iNOS, and as a result of the use of these as therapeutic agents, the control of homeostatic cardiovascular dynamics is also inhibited, and side effects such as elevation of blood pressure, organ blood flow decrease or the like cannot be avoided. Furthermore, during the use of these, problems such as effects on central nervous system, impotency and the like also give concern.

(0007)

In this way, the NOS inhibitors familiar to the prior art cannot be evaluated as pharmaceuticals, and there is a demand in this field for new substances which can selectively hinder iNOS instead of these.

(0008)

Problems to be Overcome by this Invention

Accordingly, the object of this invention is to put forward a substance which could selectively only hinder iNOS as desired in this field and also an NOS inhibitor using this.

(0009)

A study group of these inventors performed research and analysis into the synthesis of various kinds of compound and their pharmacologic actions, with the object of developing a drug preparation effective ingredient compound, and in that process, this group succeeded in the synthesis of a series of amide derivatives having strong analgesia action, and invention relating to such compounds sthese or the like was applied for (WO97/46560).

(0010)

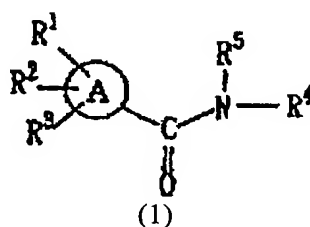
In subsequent investigations, these inventors, have made a new discovery, that the fact of aforesaid series of compounds have iNOS induction inhibitory action, separate from their analgesic action and moreover unrelated to that action, and in addition, markedly reduced side effects. This invention was completed based on this discovery here.

(0011)

Means to Overcome these Problems

In other words, in accordance with this invention, it is put forward NOS inhibitor containing the amide derivative represented by following general formula (1) as effective ingredient, together with the preparation carrier.

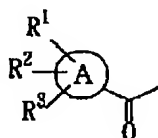
(0012)



(0013)

[Wherein, a ring represented by A is benzene ring, naphthalene ring, pyridine ring or furan ring, and when A is other than benzene ring, all R₁, R₂ and R₃ denote hydrogen atoms and when A is benzene ring, they may be the same or different and denote hydrogen atom, lower alkoxy group, halogen atom, nitro group, lower alkyl group, halogen substituted lower alkyl group, phenyl group, phenoxy group, lower alkanoyloxy group, hydroxy group, lower alkyl thio group, lower alkyl sulfinyl group or lower alkyl sulphonyl group. R₄ denotes the heterocyclic group selected from (1) thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl group having lower alkyl group as substituent, (2) pyrazolo [1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl group optionally containing 1-2 groups selected from the lower alkyl group, phenyl group, phenyl lower alkyl group, phenylthio phenyl group and halogen atom as substituent, (3) pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl group containing lower alkyl group at 6-position and moreover in which one of nitrogen atom is optionally-substituted by phenyl lower alkyl group and (4) purin-6-yl group containing lower alkyl group at 2-position and moreover in which one of nitrogen atom is optionally-substituted by lower alkyl group or phenyl lower alkyl group, and R₅ denotes hydrogen atom or a group

(0014)



(0015)

(wherein, A, R1, R2 and R3 are same as above)].

The derivatives represented by the aforesaid general formula (1) have NOS inhibit action, in particular, the action to inhibit iNOS selectively. Accordingly, it is characterised by the point that it is almost free from side effects such as pressure increase, reduction of blood flow of organs, bad influence to central nervous system and the like.

(0016)

As each group in the aforesaid general formula (1) denoting the effective ingredient of NOS inhibitor of this invention, for example the following each group can be exemplified. Moreover, it is assumed that the term "lower" denotes carbon number 1-6 in each group.

(0017)

As lower alkyl group, straight or branched chain lower alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, hexyl group and the like can be exemplified.

(0018)

As lower alkoxy group, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy groups can be exemplified.

(0019)

As phenyl lower alkyl group, benzyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, 5-phenyl pentyl, 6-phenylhexyl group can be exemplified.

(0020)

As halogen atom, fluorine atom, chlorine atom, bromine atom and iodine atom are included.

(0021)

As halogen substituted lower alkyl group, trifluoromethyl, pentafluoro ethyl, heptafluoro propyl, nonafluoro butyl, undeca fluoro pentyl, trideca fluoro hexyl group can be exemplified.

(0022)

As lower alkanoyloxy group, acetoxy, propionyloxy, butyryl oxy, valeryl oxy, hexanoyloxy, heptanoyloxy group can be exemplified.

(0023)

As lower alkyl thio group, methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio, pentyl thio, hexyl thio group can be exemplified.

(0024)

As lower alkyl sulfinyl group, methylsulfinyl, ethyl sulphinyl, propylsulphinyl, butyl sulphinyl, pentyl sulphinyl, hexyl sulfinyl group can be exemplified.

(0025)

As lower alkyl sulphonyl group, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propyl sulfonyl, butylsulfonyl, pentyl sulfonyl, hexyl sulphonyl group can be exemplified.

(0026)

In heterocyclic group represented by R4, as thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl containing lower alkyl group as substituent shown in (1), 2-methyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl, 2-ethyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl, 2-n-propyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl, 2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl, 2-n-pentyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl, 2-n-hexyl thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl group can be exemplified.

(0027)

In heterocyclic group represented by R4, as pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl group optionally containing 1-2 groups selected from the lower alkyl group, phenyl, phenyl lower alkyl group, phenylthio phenyl group and halogen atom as substituent shown in (2), in addition to the unsubstituted group, following each substituted pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl group can be exemplified.

(0028)

2-methylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-ethyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-propyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-pentyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-hexyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-phenylpyrazoro[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-benzyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-(2-phenylethyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-(3-phenylpropyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-(4-phenylbutyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-(5-phenyl pentyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-(6-phenylhexyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-methyl-8-phenylpyrazoro[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-ethyl-8-phenylpyrazoro[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 8-phenyl-2-n-propyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-butyl-8-phenylpyrazoro[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-pentyl-8-phenylpyrazoro[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-hexyl-8-phenylpyrazoro[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-methyl-7-phenylpyrazoro[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-ethyl-7-phenylpyrazoro[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 7-phenyl-2-n-propyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-

triazine-4-yl, 2-n-butyl-7-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-pentyl-7-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-hexyl-7-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-methyl-8-(4-phenylthio phenyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-ethyl-8-(4-phenylthio phenyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 8-(4-phenylthio phenyl)-2-n-propyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-butyl-8-(4-phenylthio phenyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-pentyl-8-(4-phenylthio phenyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-hexyl-8-(4-phenylthio phenyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 8-bromo-2-methylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 8-bromo-2-ethyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 8-bromo-2-n-propyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 8-bromo-2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 8-bromo-2-n-pentyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 8-bromo-2-n-hexyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-butyl-8-fluoro pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-butyl-8-chloro pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl, 2-n-butyl-8-iodo pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl group and the like.

(0029)

In the heterocyclic group represented by R₄, as pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl group containing lower alkyl group at 6-position and further in which one of nitrogen atom is optionally-substituted by phenyl lower alkyl group which is shown in (3), the following each group can be exemplified.

(0030)

6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-ethyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-propyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-pentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-hexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-methyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-ethyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-propyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-pentyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-hexyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 2-benzyl-6-methyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 2-benzyl-6-ethyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 2-benzyl-6-n-propyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 2-benzyl-6-n-pentyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 2-benzyl-6-n-hexyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-2-(1-phenylethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-2-(2-phenylethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-2-(3-phenylpropyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-2-(4-phenylbutyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-2-(5-phenyl pentyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-2-(6-phenylhexyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 1-benzyl-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 1-benzyl-6-ethyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 1-benzyl-6-n-propyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 1-benzyl-6-n-pentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 1-benzyl-6-n-hexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-1-(1-phenylethyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-

4-yl, 6-n-butyl-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-1-(4-phenylbutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-1-(5-phenyl pentyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-1-(6-phenylhexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 6-n-butyl-5H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl, 5-benzyl-6-n-butyl-5H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl group and the like.

(0031)

Moreover, in heterocyclic group represented by R₄, as purin-6-yl group containing lower alkyl group at 2-position and further in which one of nitrogen atoms is optionally-substituted by lower alkyl group or phenyl lower alkyl group which is shown in (4), the following each group can be exemplified.

(0032)

2-methyl-9H-purine-6-yl, 2-ethyl-9H-purine-6-yl, 2-n-propyl-9H-purine-6-yl, 2-n-butyl-9H-purine-6-yl, 2-n-pentyl-9H-purine-6-yl, 2-n-hexyl-9H-purine-6-yl, 2-methyl-7H-purine-6-yl, 2-ethyl-7H-purine-6-yl, 2-n-propyl-7H-purine-6-yl, 2-n-butyl-7H-purine-6-yl, 2-n-pentyl-7H-purine-6-yl, 2-n-hexyl-7H-purine-6-yl, 9-benzyl-2-methyl-9H-purine-6-yl, 9-benzyl-2-ethyl-9H-purine-6-yl, 9-benzyl-2-n-propyl-9H-purine-6-yl, 9-benzyl-2-n-butyl-9H-purine-6-yl, 9-benzyl-2-n-pentyl-9H-purine-6-yl, 9-benzyl-2-n-hexyl-9H-purine-6-yl, 2-n-butyl-9-(1-phenylethyl)-9H-purine-6-yl, 2-n-butyl-9-(2-phenylethyl)-9H-purine-6-yl, 2-n-butyl-9-(3-phenylpropyl)-9H-purine-6-yl, 2-n-butyl-9-(4-phenylbutyl)-9H-purine-6-yl, 2-n-butyl-9-(5-phenyl pentyl)-9H-purine-6-yl, 2-n-butyl-9-(6-phenylhexyl)-9H-purine-6-yl, 2,9-dimethyl-9H-purine-6-yl, 2-ethyl-9-methyl-9H-purine-6-yl, 9-methyl-2-n-propyl-9H-purine-6-yl, 2-n-butyl-9-methyl-9H-purine-6-yl, 9-methyl-2-n-pentyl-9H-purine-6-yl, 2-n-hexyl-9-methyl-9H-purine-6-yl, 7-benzyl-2-methyl-7H-purine-6-yl, 7-benzyl-2-ethyl-7H-purine-6-yl, 7-benzyl-2-n-propyl-7H-purine-6-yl, 7-benzyl-2-n-butyl-7H-purine-6-yl, 7-benzyl-2-n-pentyl-7H-purine-6-yl, 7-benzyl-2-n-hexyl-7H-purine-6-yl, 2-n-butyl-7-(1-phenylethyl)-7H-purine-6-yl, 2-n-butyl-7-(2-phenylethyl)-7H-purine-6-yl, 2-n-butyl-7-(3-phenylpropyl)-7H-purine-6-yl, 2-n-butyl-7-(4-phenylbutyl)-7H-purine-6-yl, 2-n-butyl-7-(5-phenyl pentyl)-7H-purine-6-yl, 2-n-butyl-7-(6-phenylhexyl)-7H-purine-6-yl, 2,7-dimethyl-7H-purine-6-yl, 2-ethyl-7-methyl-7H-purine-6-yl, 7-methyl-2-n-propyl-7H-purine-6-yl, 2-n-butyl-7-methyl-7H-purine-6-yl, 7-methyl-2-n-pentyl-7H-purine-6-yl, 2-n-hexyl-7-methyl-7H-purine-6-yl, 1-benzyl-2-methyl-1H-purine-6-yl, 1-benzyl-2-ethyl-1H-purine-6-yl, 1-benzyl-2-n-propyl-1H-purine-6-yl, 1-benzyl-2-n-butyl-1H-purine-6-yl, 1-benzyl-2-n-pentyl-1H-purine-6-yl, 1-benzyl-2-n-hexyl-1H-purine-6-yl, 2-n-butyl-1-(1-phenylethyl)-1H-purine-6-yl, 2-n-butyl-1-(2-phenylethyl)-1H-purine-6-yl, 2-n-butyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-purine-6-yl, 2-n-butyl-1-(4-phenylbutyl)-1H-purine-6-yl, 2-n-butyl-1-(5-phenyl pentyl)-1H-purine-6-yl, 2-n-butyl-1-(6-phenylhexyl)-1H-purine-6-yl, 1,2-dimethyl-1H-purine-6-yl, 2-ethyl-1-methyl-1H-purine-6-yl, 1-

methyl-2-n-propyl-1H-purine-6-yl, 2-n-butyl-1-methyl-1H-purine-6-yl, 1-methyl-2-n-pentyl-1H-purine-6-yl, 2-n-hexyl-1-methyl-1H-purine-6-yl and the like.

(0033)

The amide derivatives represented by aforesaid general formula (1) are useful as NO synthase inhibitor, in particular the agent which inhibits iNOS selectively, for example for prevention and therapy of septicaemia, endotoxin shock, chronic rheumatoid arthritis and the like, more preferably, as septicemia prevention and treatment agent and endotoxin shock improving agent. In particular NO synthase inhibitor of this invention has an advantage that it is almost free from the side effect which is seen in the prior art NO synthase inhibitor.

(0034)

As amide derivative including by general formula (1) and which is preferred as NO synthase inhibitor effective ingredient, the compound wherein A is benzene ring and R5 is hydrogen atom in the said general formula (1) can be exemplified.

(0035)

Among these, the one wherein heterocyclic group represented by R4 is thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl group containing lower alkyl group at 2-position as substituent, pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl group containing lower alkyl group at 2-position as substituent or 9H-purin-6-yl group contains lower alkyl group at 2-position is ideal, even among them, the one wherein R1, R2 and R3 are the same or different and denote hydrogen atom, lower alkoxy group or halogen atom is more preferred.

(0036)

For example N-(2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2,3,4-trimethoxy benzamide, N-(2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2-methoxy benzamide, N-(2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2,4-dichlorobenzamide, N-(2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide, N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide, N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-2-chlorobenzamide, N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-2,4-dichlorobenzamide and N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-3-methoxy benzamide can be exemplified as embodiment example of particular preferred compound as NOS inhibitor effective ingredient of this invention. Among these, N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide is most preferred.

(0037)

Effective ingredient compound represented by general formula (1) of this invention is possible to produce using various process. As example thereof, for example the process in accordance with
©*Rising Sun Communications Ltd.* <http://www.risingsun.co.uk>

aforesaid WO bulletin may be proposed. In further embodiment, the process to react corresponding heterocyclic amine derivative and acid halide can be exemplified. Embodiment example thereof is explained in detail in the section of Examples described hereinafter.

(0038)

As embodiment of effective ingredient compound of NOS inhibitor of this invention obtained in this way, each compound shown in the section of later-described Examples (it is denoted as Examples 1-120) can be exemplified.

(0039)

Effective ingredient compound represented by general formula (1) of this invention can be made into the pharmacologically acceptable acid addition salts, and such salts are also included in effective ingredient compound of this invention. As the acid which can form the aforesaid acid addition salts, for example inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid or the like, organic acid such as oxalic acid, fumaric acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid or the like can be exemplified, and forming reaction of this acid addition salt can be carried out by a normal method.

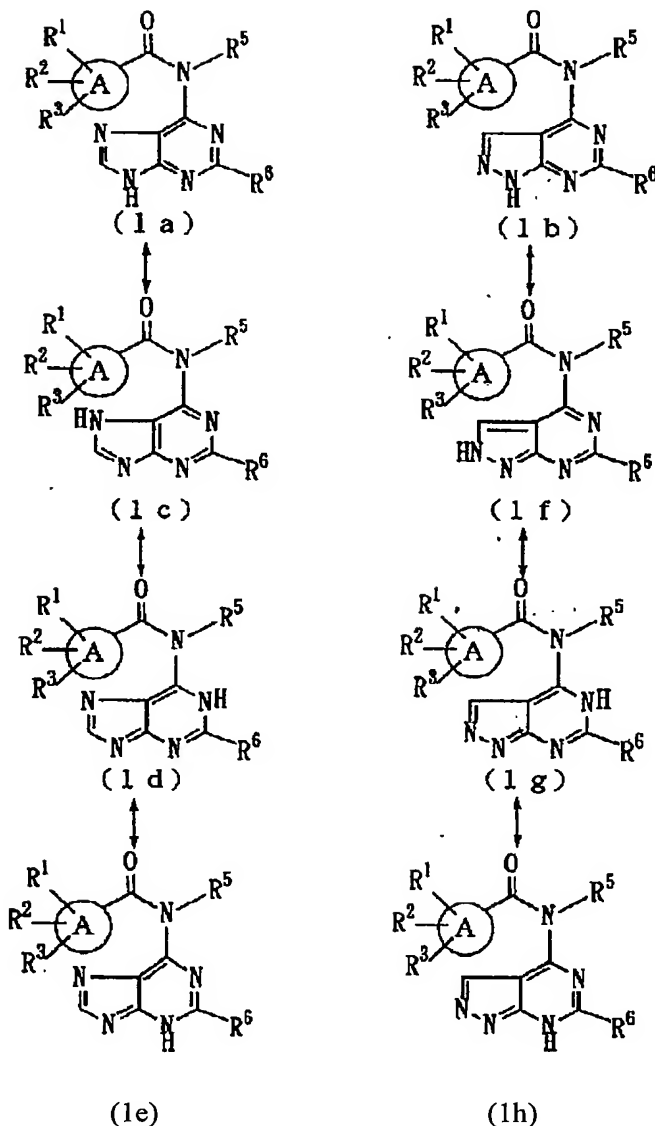
(0040)

Moreover, among effective ingredient compounds of this invention, the compound wherein R5 is hydrogen atom can be made into alkali metal salt such as sodium salt, potassium salt and the like, alkaline earth metal salt such as calcium salt, magnesium salt and the like or else a cuprate or the like according to normal method, and such salts are also included in the effective ingredient of this invention.

(0041)

Moreover, among effective ingredient compounds of this invention, the following compound (1a) and compound (1b) are thought to have the following resonance structures (1c)-(1e) and (1f)-(1h) respectively, and it can be represented by any structural formula.

(0042)



(0043)

NOS inhibitor of this invention is made into a general drug preparation composition using at least one species selected from the compound represented by general formula (1) and the salts thereof as effective ingredient together with the suitable preparation carrier, and used practically.

(0044)

As the aforesaid preparation carrier, corresponding to conditions of use of preparation, usually used diluent or excipient such as lubricant, filler, expander, binding agent, humectant, disintegrating agent, surface active agent, can be given as example and these are suitably selected and used corresponding to administration unit form of preparation to be obtained.

(0045)

As administration unit form of the aforesaid drug preparation, various forms can be selected corresponding to therapy objective, and, as representative examples thereof, tablet, pill, powder, liquid agent, suspension, emulsion, granule, encapsulated formulation, suppository, injection (liquid agent, suspension or the like), ointment and the like may be proposed.

(0046)

When forming into tablet, as the aforesaid preparation carrier, for example excipient such as lactose, refined sugar, sodium chloride, glucose, urea, starch, calcium carbonate, kaolin, crystalline cellulose, silica, potassium phosphate and the like; binding agent such as water, ethanol, propanol, single syrup, glucose liquid, starch liquid, gelatin solution, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone and the like; disintegrating agent such as carboxymethylcellulose sodium, carboxymethylcellulose calcium, low degree of substitution hydroxypropylcellulose, dry starch, sodium alginate, agar powder, laminaran powder, sodium bicarbonate, calcium carbonate and the like; surfactant such as polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, sodium lauryl sulfate, stearic acid monoglyceride and the like; disintegration inhibitor such as refined sugar, stearin, cacao butter, hydrogenated oil or the like; adsorption enhancer such as quaternary ammonium salt group, sodium lauryl sulfate and the like; moisture retaining agent such as glycerol, starch and the like; adsorbent such as starch, lactose, kaolin, bentonite, colloidal silica or the like; lubricant such as purified talc, stearate, boric acid powder, polyethyleneglycol and the like can be used.

(0047)

Further the tablet can be made into the tablet coated with ordinary agent coating in accordance with requirements, for example sugar coated tablet, gelatin encapsulation tablet, enteric coated tablet, film coating tablet or double tablet, multilayer tablet.

(0048)

When formed into the form of a pill, excipient such as for example carrier such as glucose, lactose, starch, cacao butter, hardened vegetable oil, kaolin, talc and the like; binding agent such as powdered gum arabic, tragacanth powder, gelatin, ethanol and the like; disintegrating agent such as laminaran, agar and the like can be used as preparation carrier.

(0049)

When formed into a form of suppository, as preparation carrier, for example polyethyleneglycol,

cacao butter, higher alcohol, esters of higher alcohol, gelatin, semi-synthetic glyceride and the like can be used.

(0050)

Encapsulated formulation is usually prepared according to normal method, by mixing effective ingredient compound of this invention with the various preparation carrier exemplified above and packing into hard gelatin capsule, soft capsule and the like.

(0051)

When prepared as injection agent such as liquid agent, emulsion, suspension and so on, such materials are sterilized and preferably made isotonic with blood, and when formed into such forms, as a diluent, for example, water, ethanol, macrogol, propylene glycol, ethoxylation isostearyl alcohol, polyoxyisostearyl alcohol, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester species as can be used. Moreover, in this case, sufficient sodium chloride, dextrose or glycerol to form an isotonic solution may be contained in agent of this invention, and moreover ordinary solubilizer, buffer agent, analgesic or the like may be added.

(0052)

Furthermore, in agent of this invention, colorant, preservative, odorant, flavor agent, sweetener and so on and other pharmaceutical can be contained in accordance with requirements.

(0053)

When prepared into a form of ointment such as paste, cream, gel and the like, for example white petrolatum, paraffin, glycerol, cellulose derivative, polyethyleneglycol, silicone, bentonite and the like can be used as diluent.

(0054)

The amount of effective ingredient compound to be contained in the agent of this invention is suitably selected from a wide range without restriction in particular, but usually one containing an amount of about 1-70 wt.% approximately in the drug preparation is satisfactory.

(0055)

Administration method of the aforesaid drug preparation is not limited in particular, and it is determined corresponding to various formulations, age of patient, the distinction of sex, other conditions, degree of disease or the like. For example, tablet, pill, liquid agent, suspension, emulsion, granule and encapsulated formulation are administered orally, and injection is used

©*Rising Sun Communications Ltd.* <http://www.risingsun.co.uk>

alone or mixed with ordinary adjuvant fluid such as dextrose, amino acid or the like, and administered intravenously, and further in accordance with requirements, it may be administered alone intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously or intraperitoneally, and, the suppository is administered rectally.

(0056)

The dose of the aforesaid drug preparation is suitably selected in accordance with the method of use thereof, age of patient, the distinction of sex, other conditions, degree of disease or the like, but usually an amount of the effective ingredient compounds of about 0.5-20 mg per 1 kg bodyweight per day is satisfactory, and said preparation can be administered by being divided 1-4 times per day.

(0057)

Examples

Hereinafter, in order to further describe in detail this invention, production examples of raw material compound for production of compound comprising an effective ingredient in NOS inhibitor of this invention are nominated as Reference Examples, then production examples of the said effective ingredient compound are nominated as Examples, moreover preparation examples of NOS inhibitor of this invention are nominated as Preparation Examples, and Pharmacological Test Examples are nominated at the end.

(0058)

Reference Example 1

Production of 4-amino-2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine

To anhydrous pyridine 50 ml solution of 3-aminothiophene-2-carboxylic acid methyl ester 5.0 g was added n-pentanoic acid chloride 3.8 ml at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for one hour, and thereafter, the mixture was stirred at room temperature for two hours. The reaction solution was concentrated, diluted with ethyl acetate, and washed successively with 1N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate and saturated aqueous sodium chloride solution. Ethyl acetate was distilled under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluted with n-hexane : ethyl acetate = 5 : 1) and colourless oily substance 7.0 g of 3-pentanoyl aminothiophene-2-carboxylic acid methyl ester was obtained.

(0059)

To dimethoxyethane 5 ml solution of compound 4.0 g obtained as above was added 25 % ammonia water solution 20 ml and heated at 100°C in a sealed tube for 24 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and extraction was carried out with

dichloromethane. The organic layer was recovered and concentrated under reduced pressure, and recrystallisation was carried out from dichloromethane-n-hexane, and colourless crystals 1.35 g of 5-n-butyl-7-hydroxy thieno[3,2-d]pyrimidine was obtained.

(0060)

In the obtained crystals 1.35 g dissolved in toluene 1 ml were added phosphorus oxychloride 2.4 ml and triethylamine 1.3 ml, and the mixture was stirred at 115°C for 12 hours. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure, and it was poured into iced water, and it was filtered with celite after neutralization with sodium acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was recovered and washed successively with water and saturated aqueous sodium chloride solution, and concentration was carried out under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluted with n-hexane : ethyl acetate = 4 : 1) and colourless oily substance 1.4 g of 5-n-butyl-7-chloro thieno[3,2-d]pyrimidine was obtained.

(0061)

To dimethoxyethane 3 ml solution of the obtained oily substance 1.4 g was added 25 % ammonia water solution 15 ml and heated at 80°C in a sealed tube for 20 hours. On completion of the reaction, it was cooled with water, and the precipitated crystals were recovered by filtration, washed with water and then dried, and colourless crystals 1.2 g of the target compound were obtained.

(0062)

Moreover, in the same way as described above, 4-amino-2-n-propyl thieno[3,2-d]pyrimidine was produced.

(0063)

Reference Example 2

Production of 4-amino-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

To anhydrous DMF 50 ml solution of 3-amino-4-cyanopyrazole 5 g, ortho n-pentanoic acid trimethyl 12 ml was added, and the mixture was stirred at 90°C for 20 minutes. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, washed successively with water and saturated aqueous sodium chloride solution, and thereafter it was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluted with n-hexane : ethyl acetate = 2 : 1) and colourless oily substance 6.5 g of 4-cyano-3-(N-[1-methoxy pentylidene] amino) pyrazole was obtained

(0064)

Methanol solution (about 7 %) 50 ml of ammonia was added to compound 6.5 g obtained as above, and the mixture was stirred at room temperature for 36 hours. On completion of the reaction, it was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallised from ethanol-n-hexane, and colourless crystals 4.1 g of the target compound were obtained.

(0065)

Reference Example 3

Production of 4-amino-2-benzyl oxycarbonyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

To anhydrous DMF 7.5 ml solution of compound 750 mg obtained in Reference Example 2, triethylamine 1.1 ml and benzyl oxycarbonyl chloride (about 30 % toluene solution) 3.4 ml were respectively added at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for one hour. The reaction liquor was introduced into iced water, and the precipitated crystals were recovered by filtration, washed with diethyl ether, and purified by silica gel column chromatography (eluted with chloroform : methanol = 40 : 1 to 10 : 1), thereafter recrystallization was further carried out from ethanol-n-hexane, and colourless crystals 3.0 mg of the target compound were obtained.

(0066)

Reference Examples 4 and 5

Production of 4-amino-2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine and 4-amino-1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

The crude product obtained by the treatment in the same way as in Reference Example 3 using the compound obtained in Reference Example 2, benzyl bromide and sodium hydride as base was recrystallised from dichloromethane-diethyl ether, and colourless crystals of 4-amino-2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine were obtained.

(0067)

On the other hand, recrystallization mother liquor was concentrated, the residue was purified by column chromatography (eluted with n-hexane : ethyl acetate = 2 : 3), and thereafter it was further recrystallised from diethyl ether-n-hexane, and colourless crystals of 4-amino-1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine were obtained.

(0068)

Reference Example 6

Production of 6-amino-2-n-butyl-9H-purine

To anhydrous DMF 24 ml solution of 4-amino-5-cyanoimidazole 10 g, ortho-n-pentanoic acid trimethyl 24 ml was added, and the mixture was stirred at 90°C for 20 minutes. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluted with ethyl acetate) and it was further recrystallised from ethyl

acetate-n-hexane, and colourless crystals 17.7 g of 5-cyano-4-(N-[1-methoxy pentylidene] amino) imidazole was obtained.

(0069)

Methanol solution (2N) 100 ml of ammonia was added to compound 15 g obtained as above, and the mixture was stirred at room temperature for six days. On completion of the reaction, the precipitated crystals were recovered by filtration, washed with methanol, and thereafter dried, and colourless crystals 9.5 g of the target compound were obtained. Moreover, the filtrate was concentrated, and the residue was recrystallised from ethanol-n-hexane, and colourless crystals 3.0 g of the target compound were further obtained.

(0070)

Reference Example 7

Production of 6-amino-9-benzyl oxycarbonyl-2-n-butyl-9H-purine

To anhydrous DMF 100 ml solution of compound 10 g obtained in Reference Example 6, triethylamine 22 ml and benzyl oxycarbonyl chloride (about 30 % toluene solution) 45 ml were respectively added at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for five hours. The reaction liquor was discharged into iced water, extracted with chloroform, and the chloroform layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and concentration was carried out under reduced pressure. The residue was recrystallised from chloroform-diethyl ether, and colourless crystals 8.5 g of the target compound were obtained. Moreover, the mother liquor was concentrated, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluted with chloroform : methanol = 20 : 1) and thereafter, it was recrystallised from chloroform-diethyl ether, and colourless crystals 2.4 g of the target compound were further obtained.

(0071)

Reference Example 8

Production of 6-amino-1-benzyl-2-n-butyl-1H-purine

5-cyano-4-(N-[1-methoxy pentylidene] amino) imidazole 5 g produced in Reference Example 6 was dissolved in methanol 50 ml, and benzylamine 3.2 ml was added, and the mixture was stirred at 50°C for two hours. The mixture was allowed to cool, and thereafter the precipitated crystals were recovered by filtration and washed with diethyl ether, and colourless crystals 6.2 g of the target compound were obtained.

(0072)

Reference Example 9

Production of 6-amino-2-n-butyl-1-methyl-1H-purine

In the same way as in Reference Example 8, colourless crystals of the target compound were obtained.

(0073)

Reference Example 10

Production of 6-amino-7-benzyl-2-n-butyl-7H-purine

Using 1-benzyl-4-amino-5-cyanoimidazole, colourless crystals of the target compound were obtained in the same way as in Reference Example 6.

(0074)

Reference Example 11

Production of 6-amino-9-benzyl-2-n-butyl-9H-purine

Using 3-benzyl-4-amino-5-cyanoimidazole, colourless crystals of the target compound were obtained in the same way as in Reference Example 6.

(0075)

Reference Example 12

Production of 4-amino-2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

To anhydrous DMF 250 ml solution of 3-aminopyrazole 50 g, ortho-n-pentanoic acid trimethyl ester 120 ml was added and the mixture was stirred at 70°C for 22 hours. On completion of the reaction, it was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluted with dichloromethane : methanol = 50 : 1 to 20 : 1) and colourless oily substance 60 g of 3-(N-[1-methoxy pentylidene] amino) pyrazole was obtained

(0076)

The compound 60 g obtained as above was dissolved in methanol 300 ml, and cyanamide 15.3 g was added, and the mixture was stirred at 60°C for 17 hours. On completion of the reaction, it was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluted with dichloromethane : methanol = 50 : 1) and it was further recrystallised from diisopropyl ether, and colourless crystals 36.4 g of the target compound were obtained. Moreover, recrystallization mother liquor was purified in the same way, and colourless crystals 7 g of the target compound were obtained.

(0077)

Reference Example 13

Production of 4-amino-2-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

In the same way as in Reference Example 12, colourless crystals of the target compound were obtained.

(0078)

Reference Examples 14-20

Furthermore, in the same way as in Reference Example 12, crystals of the following respective compound were obtained.

(0079)

Reference Example 14

4-amino-2-methylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine.

Reference Example 15

4-amino-2-ethyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine.

Reference Example 16

4-amino-2-n-propyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine.

Reference Example 17

4-amino-2-n-pentyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine.

Reference Example 18

4-amino-2-benzyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine.

Reference Example 19

4-amino-2-n-butyl-8-phenylpyrazoro[1,5-a]-1,3,5-triazine.

Reference Example 20

4-amino-2-n-butyl-8-(4-phenylthio phenyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine.

(0080)

Example 1

Production of N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide

3,4,5-trimethoxy benzoyl chloride 270 mg was added to anhydrous pyridine 4 ml solution of compound 200 mg obtained in Reference Example 1 at 0°C, and thereafter, the mixture was stirred at 0°C for one hour and then at room temperature for three days. The reaction liquor was diluted with chloroform, and it was washed successively with 10 % hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate and saturated aqueous sodium chloride solution, and thereafter concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluted with n-hexane : ethyl acetate = 3 : 2) and it was further recrystallised

from n-hexane, and colourless crystals 1.0 mg of the target compound were obtained. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 1.

(0081)

Examples 2-8

In the same way as in Example 1, each compound in accordance with Table 1 was produced. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 1. Moreover, for oily substance, ¹H-NMR spectral data (δ : ppm value; solvent = deuterated chloroform; internal standard = tetramethylsilane) is shown.

(0082)

Example 9

Production of N-(2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide

3,4,5-trimethoxy benzoyl chloride 5.3 g was added to anhydrous pyridine 50 ml solution of compound 5 g obtained in Reference Example 7 at 0°C, and thereafter, the mixture was stirred at 0°C for two hours and then at room temperature for five days. The reaction liquor was diluted with chloroform and was washed with 10 % hydrochloric acid, and thereafter, extraction was carried out with 5 % sodium hydroxide aqueous solution. The aqueous layer was recovered, and was neutralized with 10 % hydrochloric acid and extraction was carried out with chloroform. The chloroform layer was recovered, washed successively with water and saturated aqueous sodium chloride solution, and concentration was carried out under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluted with chloroform : methanol = 50 : 1 to 20 : 1) and it was further recrystallised from dichloromethane-diethyl ether, and colourless crystals 2.7 g of the target compound were obtained. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 1.

(0083)

Example 10

Production of N-(6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide

3,4,5-trimethoxy benzoyl chloride 106 mg was added to anhydrous pyridine 2 ml solution of compound 100 mg obtained in Reference Example 3 at 0°C, and thereafter, the mixture was stirred at 0°C for one hour and then at room temperature for one hour. The reaction liquor was diluted with ethyl acetate, washed successively with 10 % hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate and saturated aqueous sodium chloride solution, and concentration was carried out under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluted with chloroform : ethyl acetate = 1 : 1) and it was further recrystallised from dichloromethane-n-hexane, and colourless crystals 150 mg was obtained.

(0084)

The obtained crystals were dissolved in ethanol 10 ml, and 10 % palladium-carbon 20 mg was added, and it was stirred overnight at room temperature in hydrogen gas. Palladium-carbon was eliminated by filtration with celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluted with chloroform : methanol = 50 : 1) and it was further recrystallised from ethyl acetate-n-hexane, and colourless crystals 60 mg of the target compound were obtained. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 1.

(0085)

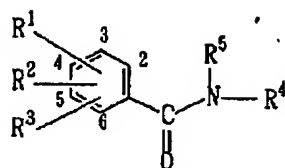
Examples 11 and 12

Production of N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide and N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-N-(3,4,5-trimethoxy benzoyl)-3,4,5-trimethoxy benzamide

To anhydrous pyridine 30 ml solution of compound 1.5 g obtained in Reference Example 11, 3,4,5-trimethoxy benzoyl chloride 1.85 g was added at room temperature and stirred at room temperature for six days. The reaction liquor was diluted with dichloromethane, washed successively with 10 % hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate, water and saturated aqueous sodium chloride solution, and concentration was carried out under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluted with dichloromethane : methanol = 100 : 1 to 50 : 1) and the earlier fraction was recrystallised from n-hexane, and colourless crystals 0.75 g of N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-N-(3,4,5-trimethoxy benzoyl)-3,4,5-trimethoxy benzamide was obtained. Further the later fraction was recrystallised from n-hexane, and colourless crystals 0.72 g of N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide was obtained. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 1.

(0086)

Table 1



Me = methyl group, n-Bu = n-butyl group, Ph = phenyl group

Example	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
1	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	95 - 97
2	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	185 - 187

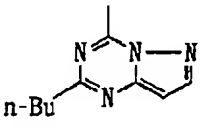
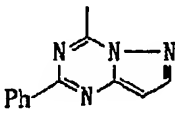
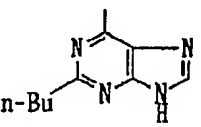
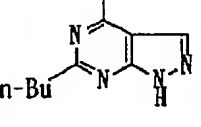
(0087)

Table 1 (continued)

Example	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
3	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	Oily substance ¹ H-NMR
4	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	159 - 161
5	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	217 - 219 hydrochloride
6	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	46 - 48

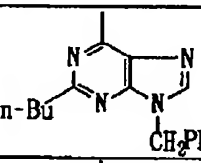
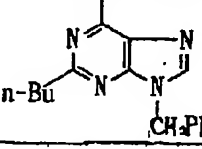
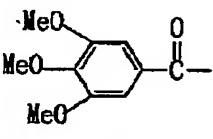
(0088)

Table 1 (continued)

Example	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
7	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	124 - 126
8	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	174 - 176
9	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	132 - 134
10	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	151 - 153

(0089)

Table 1 (continued)

Example	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
11	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	92 - 94
12	3-OMe	4-OMe	5-OMe			112 - 114

(0090)

Moreover, ¹H-NMR analysis value of compound of Example 3 in accordance with the aforesaid Table 1 is as follows.

(0091)

0.90 (3H, t, J = 7.2), 1.3-1.5 (2H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.7), 3.62 (6H, s), 3.86 (3H, s), 5.6-6.2 (2H, brs), 7.18 (2H, d, J = 6.9), 7.2-7.4 (5H, m), 8.13 (1H, s), 12.3-12.5 (1H, brs).

(0092)

Examples 13-53

Furthermore, in the same way as in Example 1, each compound in accordance with Table 2 was produced. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 2. Moreover, about an oily substance, ¹H-NMR spectral data (δ : ppm value; solvent=DMSO-d₆; internal standard=tetramethylsilane) is denoted.

(0093)

Example 54

Production of N-(2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2-methylsulfinyl benzamide

To acetic acid 18 ml solution of compound 1.2 g obtained in Example 47, 30 % hydrogen peroxide water 0.44 ml was added, and the mixture was stirred at room temperature for four hours. On completion of the reaction, 10 % sodium hydroxide aqueous solution was added to be neutralized, and extraction was carried out with dichloromethane. The organic layer was recovered, washed successively with water and saturated aqueous sodium chloride solution, and concentration was carried out under reduced pressure. Diethyl ether was added to the residue, and the precipitated crystals were recovered by filtration, and it was recrystallised from dichloromethane-diethyl ether, and colourless crystals 0.48 g of the target compound were obtained. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 2.

(0094)

Example 55

Production of N-(2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2-methylsulfonyl benzamide

Into the compound 1.0 g obtained in Example 54 dissolved in chloroform 1 ml was added dropwise metachloro perbenzoic acid 1.44 g of chloroform 15 ml solution at -78°C and the mixture was stirred at the same temperature for 45 minutes, and then it was further stirred at 0°C for one hour. The reaction liquor was diluted with dichloromethane, washed successively with aqueous sodium bicarbonate and saturated aqueous sodium chloride solution, and concentration was carried out under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluate; chloroform to chloroform : methanol = 40 : 1) and it was further recrystallised from ethyl acetate-n-hexane, and colourless crystals 0.95 g of the target compound were obtained. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 2.

(0095)

Example 56

Production of N-(2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2-hydroxybenzamide

10 % sodium hydroxide aqueous solution 2.0 ml was added at 0°C to ethanol 15 ml suspension of compound 1.5 g obtained in Example 44, and the mixture was stirred at the same temperature for one hour. 10 % hydrochloric acid 2.2 ml and water 80 ml were added to the reaction liquor,

and the precipitated crystals were recovered by filtration, washed with water, and thereafter recrystallised from 60 % water-containing ethanol, and colourless crystals 1.12 g of the target compound were obtained. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 2.

(0096)

Example 57

Production of N-(2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-4-hydroxybenzamide

In the same way as in Example 56, target compound was produced from the compound obtained in Example 46. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 2.

(0097)

Example 58

Production of N-(8-bromo-2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide

The compound 1.0 g obtained in Example 7 was dissolved in 1,2-dimethoxyethane-water (3 : 1) 20 ml, and thereto was added NBS 0.51 g at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for one hour. The liquid reaction mixture was diluted with water, and the precipitated crystals were recovered by filtration. The obtained crude crystals were washed with water, recrystallised from methanol-water, and colourless crystals 0.94 g of the target compound were obtained. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 2.

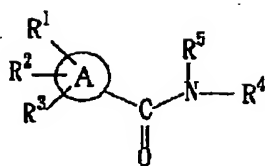
(0098)

Examples 59-62

Each compound shown as Examples 59-62 in Table 2 was respectively isolated from the earlier fraction of silica gel chromatography in Examples 7, 13, 14 and 25. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 2.

(0099)

Table 2



Me = methyl group, Et = ethyl group, n-Pr = n-propyl group, n-Bu = n-butyl group,
t-bu = t-butyl group, n-Pe = n-pentyl group, Ac = acetyl group, Ph = phenyl group.

Example	(A)-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
1-3		2-CF ₃	H	H		H	112 or more (decomp.) Na salt
1-4		2-Cl	H	H		H	63 or more (decomp.) Na salt


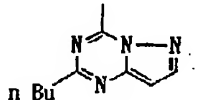

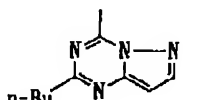

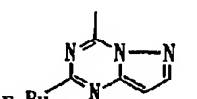

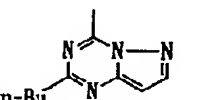
(0100)

Table 2 (continued)

Example	(A)-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
1-5		2-Cl	4-Cl	H		H	100 - 102
1-6		2-OMe	H	H		H	119 - 121
1-7		3-Cl	H	H		H	116 - 118
1-8		4-Cl	H	H		H	74 - 76

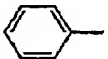
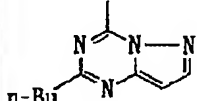
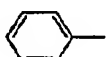
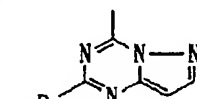
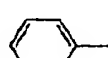
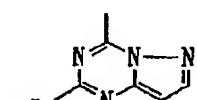
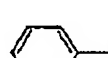
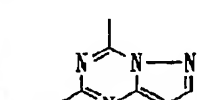
(0101)

Table 2 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp.°C
19		3-F	H	H		H	96-98
20		H	H	H		H	82-84
21		3-OMe	H	H		H	75-77
22		4-OMe	H	H		H	91-93

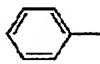
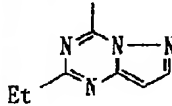
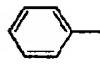
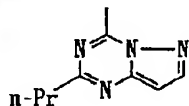
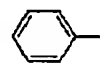
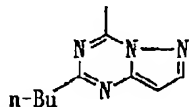
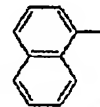
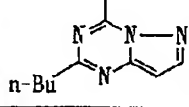
(0102)

Table 2 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
23		2-Cl	5-Cl	H		H	134 or more (decomp.) hydrochloride
24		2-Br	H	H		H	135 or more (decomp.) hydrochloride
25		2-NO ₂	H	H		H	89-91
26		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	165-167

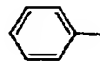
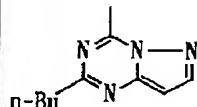
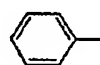
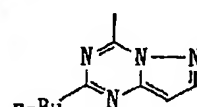
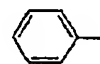
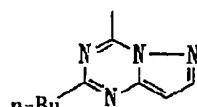
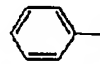
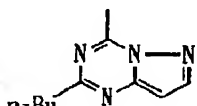
(0103)

Table 2 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
27		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	148-150
28		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	145-147
29		4-t-Bu	H	H		H	96-98
30		H	H	H		H	100-102

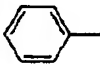
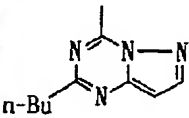
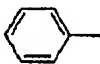
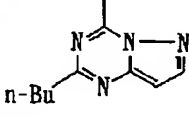
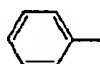
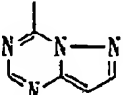
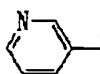
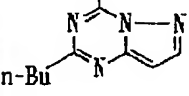
(0104)

Table 2 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
31		4-CF ₃	H	H		H	90-92
32		2-OMe	4-OMe	H		H	136-138
33		2-OMe	3-OMe	4-OMe		H	142-144
34		4-Ph	H	H		H	119-121

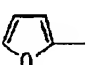
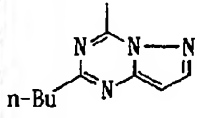
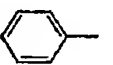
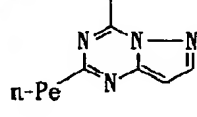
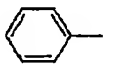
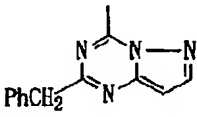
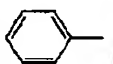
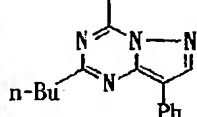
(0105)

Table 2 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
3 5		2-OPh	H	H		H	147-149
3 6		4-O-n-Bu	H	H		H	116-118
3 7		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	213-215
3 8		H	H	H		H	76-78

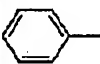
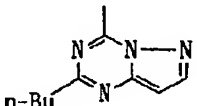
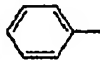
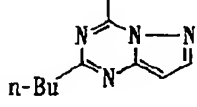
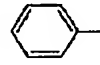
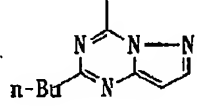
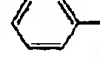
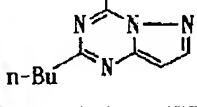
(0106)

Table 2 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
3 9		H	H	H		H	100-102
4 0		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	115-117
4 1		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	164-166
4 2		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	150-152

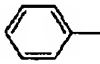
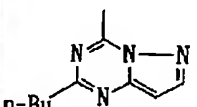
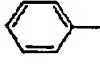
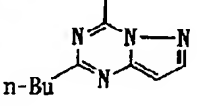
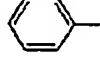
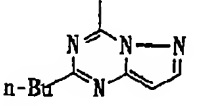
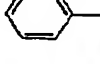
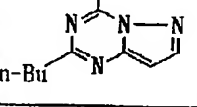
(0107)

Table 2 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
4 3		2-Me	H	H		H	Oily substance 1H-NMR
4 4		2-OAc	H	H		H	1 2 3 - 1 2 5
4 5		3-Cl	4-Cl	H		H	1 1 3 - 1 1 5
4 6		4-OAc	H	H		H	1 4 0 - 1 4 2

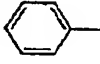
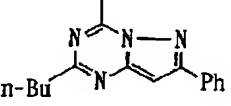
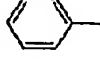
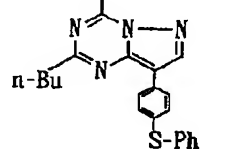
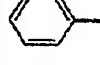
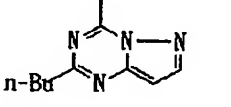
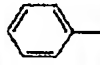
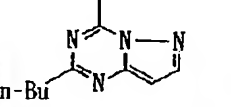
(0108)

Table 2 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
4 7		2-SMe	H	H		H	1 1 1 - 1 1 3
4 8		2-OEt	H	H		H	1 5 3 - 1 5 5
4 9		3-OMe	4-OMe	H		H	1 1 3 - 1 1 5
5 0		2-OMe	3-OMe	H		H	1 4 7 - 1 4 9

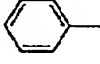
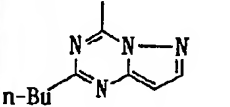
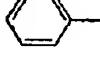
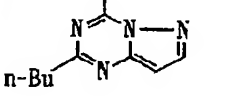
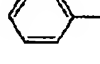
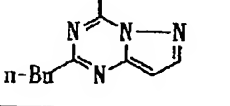
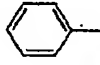
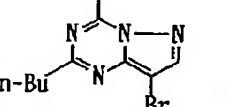
(0109)

Table 2 (continued)

Exaxmple	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
5 1		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	172 - 174
5 2		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	150 - 152
5 3		3-Me	H	H		H	76 - 78
5 4		2-SOMe	H	H		H	168 - 170


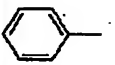
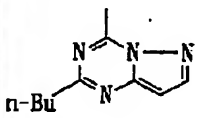
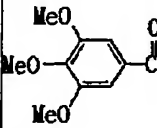
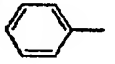
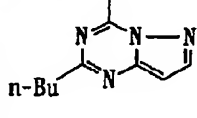
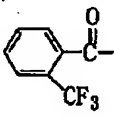
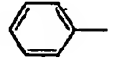
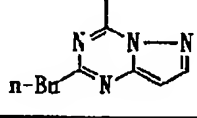
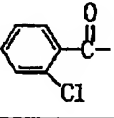
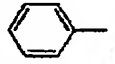
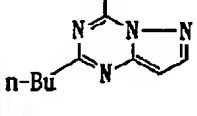
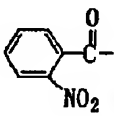
(0110)

Table 2 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
5 5		2-SO ₂ Me	H	H		H	105 - 107
5 6		2-OH	H	H		H	125 - 127
5 7		4-OH	H	H		H	169 - 171
5 8		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	160 - 162

(0111)

Table 2 (continued)

Example		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
59		3-OMe	4-OMe	5-OMe			93 - 95
60		2-CF ₃	H	H			128 - 130
61		2-Cl	H	H			90 - 92
62		2-NO ₂	H	H			146 - 148

(0112)

Moreover, ¹H-NMR analysis value of compound of Example 43 in accordance with the aforesaid Table 2 is as follows.

(0113)

0.88 (3H, t, J = 7.4), 1.2-1.4 (2H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 6.9), 6.55 (1H, d, J = 2.0), 7.2-7.4 (2H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.4), 7.62 (1H, d, J = 6.9), 8.21 (1H, d, J = 2.0), 11.6-11.9 (1H, brs).

(0114)

Examples 63-75

Furthermore, in the same way as in Example 1, each compound in accordance with Table 3 was produced. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 3.

(0115)

Examples 76-82

Each compound shown as Examples 76-82 in Table 3 was respectively isolated from the earlier fraction of silica gel chromatography in Examples 63-64 and Examples 68-72. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 3.

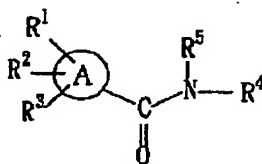
(0116)

Example 83

From compound obtained in Example 75, compound in accordance with Table 3 was produced in the same way as in Example 56. The structure and mp. of the obtained compound are shown in Table 3.

(0117)

Table 3


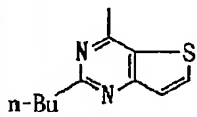

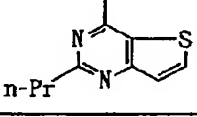

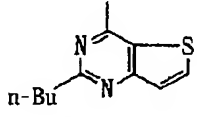

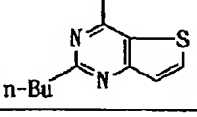


Me = methyl group, Et = ethyl group, n-Pr = n-propyl group, n-Bu = n-butyl group,
t-bu = t-butyl group, n-Pe = n-pentyl group, Ac = acetyl group, Ph = phenyl group.

Example	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	mp°C
63		H	H	H		H	97-99
64		2-Cl	H	H		H	99-101


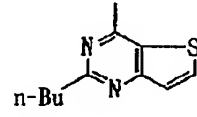

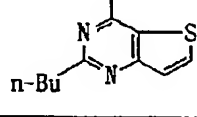

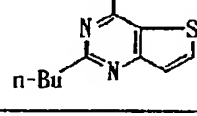

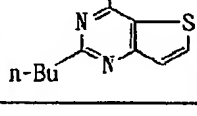
(0118)

Table 3 (continued)

Example	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
6 5		2-OMe	H	H		H	122-124
6 6		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	86-88
6 7		2-Cl	4-Cl	H		H	139-141
6 8		3-Cl	H	5-OMe		H	74-76

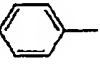
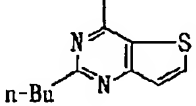
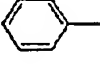
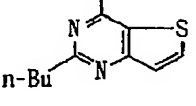
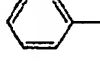
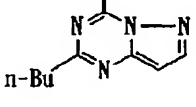
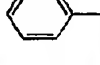
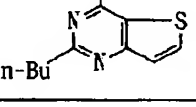
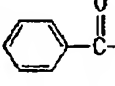
(0119)

Table 3 (continued)

Example	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
6 9		4-Cl	H	H		H	129-131
7 0		3-OMe	H	H		H	117-119
7 1		4-OMe	H	H		H	100-102
7 2		2-CF ₃	H	H		H	155-157

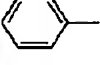
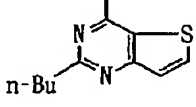
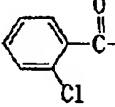
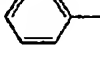
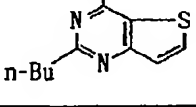
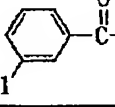
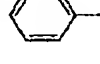
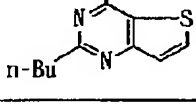
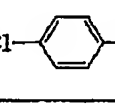
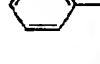
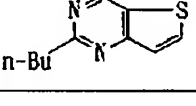
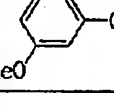
(0120)

Table 3 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
73		2-OMe	3-OMe	4-OMe		H	100-102
74		2-SMe	H	H		H	123-125
75		2-OAc	3-OMe	H		H	114-117
76		H	H	H			155-157

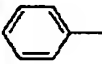
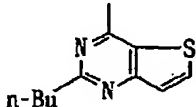
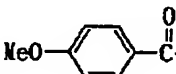
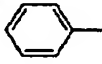
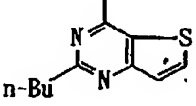
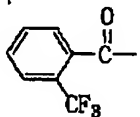
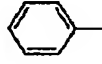
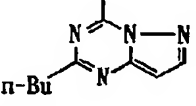
(0121)

Table 3 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
77		2-Cl	H	H			111-113
78		3-Cl	H	H			142-144
79		4-Cl	H	H			186-188
80		3-OMe	H	H			134-136

(0122)

Table 3 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	mp (°C)
8 1		4-OMe	H	H			140 - 142
8 2		2-CF ₃	H	H			133 - 135
8 3		2-OH	3-OMe	H		H	163 - 165

(0123)

Examples 84-120

By carrying out the same reaction as in the said Reference Examples and Examples using suitable starting material, it is possible to produce following each compound.

(0124)

Example 84

N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-1-naphthoyl amide.

Example 85

N-(2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-1-naphthoyl amide.

Example 86

N-(1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl)-1-naphthoyl amide.

Example 87

N-(8-bromo-2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-1-naphthoyl amide.

Example 88

N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl) nicotinamide.

Example 89

N-(2-n-butyl-9H-purine-6-yl) nicotinamide.

Example 90

N-(1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl) nicotinamide.

Example 91

N-(8-bromo-2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl) nicotinamide.

Example 92

N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-2-furan carboxamide.

Example 93

N-(2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-2-furan carboxamide.

Example 94

N-(1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl)-2-furan carboxamide.

Example 95

N-(8-bromo-2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2-furan carboxamide.

Example 96

N-(1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl)-3-chlorobenzamide.

Example 97

N-(2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl)-3-chlorobenzamide.

Example 98

N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-3-chlorobenzamide.

Example 99

N-(7-benzyl-2-n-butyl-7H-purine-6-yl)-3-chlorobenzamide.

Example 100

N-(1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl)-2-methoxy benzamide.

Example 101

N-(2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl)-2-methoxy benzamide.

Example 102

N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-2-methoxy benzamide.

Example 103

N-(7-benzyl-2-n-butyl-7H-purine-6-yl)-2-methoxy benzamide.

Example 104

N-(2-n-butyl-7-phenylpyrazoro [1, 5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-3-chlorobenzamide.

Example 105

N-(2-n-butyl-7-phenylpyrazoro [1, 5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2-methoxy benzamide.

Example 106

N-(2-n-butyl-8-phenylpyrazoro [1, 5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-3-chlorobenzamide.

Example 107

N-(2-n-butyl-8-phenylpyrazoro [1, 5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2-methoxy benzamide.

Example 108

N-(2-n-butyl-8-(4-phenylthio phenyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-3-chlorobenzamide.

Example 109

N-(2-n-butyl-8-(4-phenylthio phenyl) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2-methoxy benzamide.

Example 110

N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-1-naphthoyl amide.

Example 111

N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purine-6-yl) nicotinamide.

Example 112

N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purine-6-yl)-2-furan carboxamide.

Example 113

N-(7-benzyl-2-n-butyl-7H-purine-6-yl)-1-naphthoyl amide.

Example 114

N-(7-benzyl-2-n-butyl-7H-purine-6-yl) nicotinamide.

Example 115

N-(7-benzyl-2-n-butyl-7H-purine-6-yl)-2-furan carboxamide.

Example 116

N-(2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl)-1-naphthoyl amide.

Example 117

N-(2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl) nicotinamide.

Example 118

N-(2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-yl)-2-furan carboxamide.

Example 119

N-(8-bromo-2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-3-chlorobenzamide.

Example 120

N-(8-bromo-2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2-methoxy benzamide.

(0125)

Preparation Example 1

Preparation of encapsulated formulation.

Using N-(2-n-butyl thieno[3,2-d]pyrimidine-4-yl)-3,4,5-trimethoxy benzamide as effective ingredient, hard gelatin capsules (1000 capsules) containing 250 mg per 1 capsule was prepared by the following formulation.

(00126)

Effective ingredient compound	250 g
Crystalline cellulose (Pharmacopeia of Japan product)	30 g
Corn starch (Pharmacopeia of Japan product)	17 g
Talc (Pharmacopeia of Japan product)	2 g
Magnesium stearate (Pharmacopeia of Japan product)	1 g

In other words, each component was made into fine powder in accordance with aforesaid formulation, it was sufficiently mixed to form a uniform mixture, thereafter this was packed in gelatin capsule for the oral administration having desired dimension and the target encapsulated formulation was prepared.

(0127)

Preparation Example 2

Preparation of tablet.

Using N-(2-n-butyl pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-4-yl)-2,4-dichlorobenzamide as effective ingredient compound, tablets (2000 tablets) containing 300 mg per tablet was prepared by the following formulation.

(00128)

Effective ingredient compound.	600 g
Lactose (Pharmacopeia of Japan product)	67 g
Corn starch (Pharmacopeia of Japan product)	33 g
Carboxymethylcellulose calcium (Pharmacopeia of Japan product)	25 g
Methyl cellulose (Pharmacopeia of Japan product)	12 g
Magnesium stearate (Pharmacopeia of Japan product)	3 g

In other words, effective ingredient compound, lactose, corn starch and carboxymethylcellulose calcium were mixed thoroughly according to the aforesaid formulation, and the mixture was granulated using methyl cellulose aqueous solution and was passed through sieve of 24 mesh, and this was mixed with magnesium stearate and was pressed to tablet, and the target tablet was prepared.

(0129)

Pharmacological Test Example 1

Sprague Dawley strain male rats (6-9 weeks old, 200-250 g) were slaughtered by cervical spine dislocation, and thoracic aorta was extracted promptly, and surrounding connective tissues were peeled off. Next, the aorta was cut into 5-7 rings, each was sliced open longitudinally, and thereafter intravascular cavity was abraded using a washed swab thereby eliminating endothelial cells in order to eliminate the effect of cNOS present in vascular endothelial cells, and sample was prepared.

(0130)

The aforesaid sample was introduced into Krebs-Henseleit liquid (NaCl 118.3 mM, KCl 4.7 mM, CaCl₂ 2.5 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, MgSO₄ 1.2 mM, NaHCO₃ 25.0 mM and glucose 11.1 mM) wherein dimethylsulfoxide solution of effective ingredient compound of this invention (test compound) which was prepared in 30 μ M concentration was added and L-arginine was further added so as to become 400 μ M concentration, and the mixture was incubated at 37°C for 30 minutes. Continuing lipopolysaccharide (LPS) was added by 1000 ng/ml concentration, and it

was incubated at 37°C for 24 hours (experimental group using test compound, group of this invention).

(0131)

Next, supernatant was sampled on 96-well plate, and NO₂ was coloured with Griess liquid according to NO₂ measurement method described in literature (New Biochemistry Experiment chair 10, blood vessel, endothelium and smooth muscle, 135 pages, Jpn Biochem Soc Eds, Tokyo Kagaku Dojin, 1993) and it was measured using Biokinetics Reader (EL-340 model, made by BIO-TEK Instruments company), and accumulated NO₂ amount was calculated.

(0132)

Moreover, the sample of blood vessel piece was dissolved in 1N sodium hydroxide aqueous solution, and it was coloured with Bio-Rad DC protein assay kit (made by Bio-Rad Laboratories Co) and it was measured with spectrophotometer (made by HITACHI Co, U-3000 model), and protein content was calculated. Moreover, from these values, the quantity of NO₂ formed per protein 1 mg was determined.

(0133)

On the other hand, the same test was carried out for the control group with the addition of dimethylsulfoxide instead of the test compound for the negative control group without even the addition of LPS.

(0134)

The iNOS induction inhibition rate was determined according to the following equation from NO₂ quantity formed per protein 1 mg in each group obtained as above.

(0135)

Inhibition rate (%) = {1 - [(this invention group value) - (negative control group value)] / [control group value] - (negative control group value)} x 100

The obtained results are shown in the Table 6.

(0136)

Table 4

Test Compound (Example No.)	Inhibition rate (%)
1	81.5
9	53.9
15	60.0
16	36.8
33	37.6
64	51.3
67	57.4
70	55.2

(0137)

From Table 4, it is clear that effective ingredient compound of this invention inhibits induction of iNOS by LPS.

Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions (Abbreviated)

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

The Full Terms and Conditions of Business of Rising Sun Communications may be found at the web site address <http://www.risingsun.co.uk/Terms_of_business.html>